

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GABRIEL KAETAN BAIO FERREIRA

**ESTUDO DA ATIVIDADE CATALÍTICA ÁCIDO-BASE DE COMPLEXOS DE
COBRE(II) AMINOÁCIDOS E METALOPORFIRINAS FRENTE A REAÇÕES DE
ADIÇÃO NUCLEOFÍLICA A COMPOSTOS CARBONILADOS**

CURITIBA

2017

GABRIEL KAETAN BAIO FERREIRA

**ESTUDO DA ATIVIDADE CATALÍTICA ÁCIDO-BASE DE COMPLEXOS DE
COBRE(II) AMINOÁCIDOS E METALOPORFIRINAS FRENTE A REAÇÕES DE
ADIÇÃO NUCLEOFÍLICA A COMPOSTOS CARBONILADOS**

Tese apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Doutor em Química - Área
de concentração: Química Inorgânica do Curso
de Pós-Graduação em Química, Setor de
Ciências Exatas, Departamento de Química da
Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof. Dr. Shirley Nakagaki (UFPR)
Colaborador: Prof. Dr. Avelino Corma (Instituto
de Tecnología Química – Universidad
Politécnica de Valencia)

CURITIBA

2017

F383e

Ferreira, Gabriel Kaetan Baio

Estudo da atividade catalítica ácido-base de complexos de cobre (II) aminoácidos e metaloporfirinas frente a reações de adição nucleofílica a compostos carbonilados/ Gabriel Kaetan Baio Ferreira. – Curitiba, 2017. 170 f. : il. color. ; 30 cm.

Tese - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-graduação em Química, 2017.

Orientador: Shirley Nakagaki – Colaborador Internacional: Avelino Corma (Instituto de Tecnología Química – Universidad Politécnica de Valencia).
Bibliografia: p. 153-168.

1. Porfirinas. 2. Aminoácidos. 3. Knoevenagel, Emil (Heinrich Emil Albert), 1865-1921. I. Universidade Federal do Paraná. II. Nakagaki, Shirley. III. Corma, Avelino. IV. Título.

CDD: 547.593

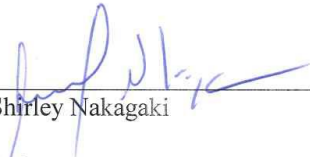
TERMO DE APROVAÇÃO

**ESTUDO DA ATIVIDADE CATALÍTICA ÁCIDO-BASE DE
COMPLEXOS DE COBRE(II) AMINOÁCIDOS E METALOPORFIRINAS
FRENTE A REAÇÕES DE ADIÇÃO NUCLEOFÍLICA A COMPOSTOS
CARBONILADOS**


por

GABRIEL KAETAN BAIO FERREIRA

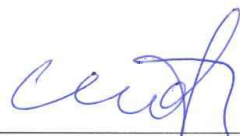
Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Química, pela Comissão Examinadora composta por:



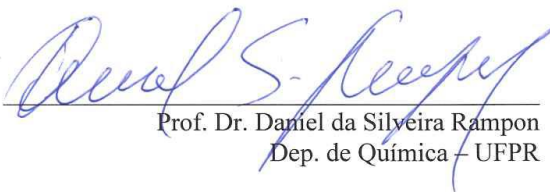
Prof.^a Dr.^a Shirley Nakagaki
Orientador
Dep. de Química – UFPR




Prof. Dr. André Luiz Barboza Formiga
Dep. de Química Inorgânica – UNICAMP



Prof. Dr. Claudio José de Araujo Mota
Dep. de Química – UFRJ



Prof. Dr. Daniel da Silveira Rampon
Dep. de Química – UFPR



Prof. Dr. Fábio Souza Nunes
Dep. de Química – UFPR

Curitiba, 31 de maio de 2017.

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha mãe Andrea e aos meus avós Augusto e Roseli (*in memoriam*) por todo o amor, dedicação, entrega, incentivo e apoio desde o início, sempre incondicionalmente.

Agradecimentos

A Deus

À minha família que sempre me deu o apoio necessário para seguir em frente. Em especial à minha mãe, Andrea, por nunca ter desistido de mim e aos meus avós, Augusto e Roseli – serei grato por toda a minha vida pela dedicação e esperança que depositaram em mim.

À minha orientadora, professora Shirley. Muito obrigado por ter acreditado e investido no meu potencial durante esses oito anos, obrigado por ter me dado oportunidades que jamais imaginei que poderia ter na minha vida.

Ao professor Avelino Corma, do ITQ-UPV em Valência, Espanha, por ter me recebido em seu grupo de pesquisa e ter permitido que eu me desenvolvesse cientificamente durante o período mais incrível da minha vida. Agradeço também à professora Sara Iborra e ao dr. Urbano Díaz por toda a colaboração, pelas conversas e orientação.

Aos professores Giovana Gioppo Nunes, Fábio Souza Nunes e Leandro Piovan pelas excelentes contribuições no exame de Qualificação.

Aos professores Claudio José de Araujo Mota, André Luiz Barbosa Formiga, Daniel da Silveira Rampon e Fábio Souza Nunes (mais uma vez) por aceitarem participar da banca de defesa desta tese, pela dedicação na leitura do material e pelas contribuições valiosas.

Aos amigos especiais Fabio, Vannia, Lee, Erika, Kelly, Ariana e Ângela. Nossas viagens pela Europa, pelo Brasil ou mesmo pelos bares da vida são inesquecíveis. Obrigado por me fazerem sentir especial e por fazer parte da vida de vocês.

Aos amigos e colegas do Laboratório de Bioinorgânica pelas discussões, pelo trabalho e pelos momentos felizes: Clóvis, Charles, Pedro, João, Ana, Geani, Renaldo, Tailor, Murilo, Everton, Tatiane, André, Lucas, Beatriz, Carla, Rafael Nou, Mayara, Tiago, Caroline, Fabiane, Gabriel, Talita e Fernando. Kátia, obrigado por ter sido minha psicóloga de bancada.

Aos amigos tão importantes que surgiram na química e ficarão para a vida: Danilo, Julio, Camila, Otávio, Jonathan, Carla, Aline, Franciele, Bianca, Emmanuelle,

Karen, Thaiane, Marcelo, Ellery e Paola. Em especial ao Guilherme Augusto, essa caminhada foi muito mais leve contigo.

Aos amigos do Laboratório de *Síntesis y Reactividad 3* e do *Instituto de Tecnología Química*, de Valência: Marta, Alejandro, Aidé, José Maria “Chema”, Isa, Delia, Raquel, Lina, Estrella, Claudia, Susana e Victoria por dividirem a bancada e os momentos bons comigo. Em especial às grandes amigas que fiz ali: Eva Maria, Yosra e Francesa – vocês foram fundamentais em me fazer sentir menos estrangeiro, mesmo cada um falando um idioma diferente durante as conversas. *Moltes gràcies!*

Aos amigos que fiz na Espanha e levarei para a vida: Chirstian, Francine, Anderson, Andressa, Laura, Andréia, Abril, Ximo e Silvania. Muito obrigado pelas risadas, viagens, vinhos e conversas de madrugada. Em especial ao Anderson, à Laura e à Andréia por serem meus companheiros de casa, os melhores que alguém pode ter!

Ao GRR 2007!

Aos amigos Eduardo Milian, Claudio Teodorovisz, Mattheus Schimanski, Julio Duarte, Bruno Régis e Thiago Augusto Ferreira da Costa por todo amor, carinho e paciência comigo.

À ACS e aos colegas embaixadores do Brasil e Peru pela oportunidade de poder divulgar a ciência na sua forma mais pura e simples. Em especial aos amigos Estrela, Diogo e Juliana por aceitarem formar uma equipe de divulgação científica e fazer a diferença.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFPR pela dedicação nos últimos 10 anos da minha formação.

Aos doutores Siddhartha Giese e David Lewis Hughes pelas análises de difratometria de raios X de monocristal e interpretação dos resultados e também ao professor Dr. Guilherme Sippel Machado pelas análises de CHN.

Ao DQ-UFPR e à CAPES pela concessão da bolsa de estudos para realização do estágio de doutorado na modalidade sanduíche (PDSE) no ITQ-UPV em Valência, Espanha, de agosto de 2014 a julho de 2015, sob orientação do prof. Dr. Avelino Corma.

Aos órgãos de fomento CAPES, CNPq, Fundação Araucária e CSIC.

À Universidade Federal do Paraná e à *Universitat Politècnica de València*.

“Que importa o saber se não sabemos o que importa?”

Manuel Bernardes

Resumo

O intuito desse trabalho foi preparar complexos de cobre(II) utilizando aminoácidos como ligantes para atuarem como catalisadores em reações de adição nucleofílica a compostos carbonilados, além de estudar a atividade catalítica de metaloporfirinas na proteção de carbonilas, gerando acetais. Os complexos Cu(ala)₂ e Cu(phe)₂ foram preparados utilizando os aminoácidos L-alanina e L-fenilalanina como ligantes, à temperatura ambiente, em DMF e sob atmosfera dinâmica. Os compostos foram caracterizados por difratometria de raios X, análises elementar e termogravimétrica e técnicas espectroscópicas (IV-TF e UVVIS). Os resultados indicaram que ambos são polímeros de coordenação estruturados via coordenação axial do grupo carboxilato de uma unidade de complexo ao centro vizinho de Cu(II), gerando uma geometria pseudo-octaédrica. Os complexos foram inativos como catalisadores em reações dependentes de sítios ácidos (formação/hidrólise de acetais, cianossililação de aldeídos, cicloadição 1,3-dipolar, acoplamento triplo e oxidação de alcenos), indicando que os centros de Cu(II) possam estar indisponíveis ou saturados coordenativamente. Além disso, ambos apresentaram propriedades básicas frente a reação de condensação de Knoevenagel. Nas reações entre benzaldeído e compostos metilênicos ativados com diferentes valores de pK_a , observou-se que os complexos se comportaram como bases de força moderada, desprotonando compostos de pK_a próximo a 9. Os resultados indicaram que a reação entre benzaldeído e cianoacetato de etila foi de fato heterogênea pois não foi observada variação da conversão com o tempo após filtração à quente, nem espécies de Cu(II) nas soluções de reação. Foi possível recuperar e reutilizar o catalisador Cu(phe)₂ em até mais 3 ciclos na reação em metanol sem queda da atividade (TOF ~ 17,5 h⁻¹). Os complexos ainda foram usados como catalisadores frente a reação de adição de Michael, gerando produtos com centros de quiralidade. Para a reação entre metilvinilcetona e 2-oxociclopentanocarboxilato de etila observou-se conversões de até 50% após 24 h e excesso enantiomérico de 25% já desde o início da reação, indicando que o catalisador é enantiosseletivo. No estudo das propriedades ácidas de metaloporfirinas frente à reação de formação de acetais observou-se um efeito marcante do ligante na atividade catalítica: quanto maior o efeito indutivo do substituinte periférico no anel macrocíclico, maior a acidez do complexo, sendo os complexos provenientes da porfina base livre tetrakis-5,10,15,20-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)porfina os mais ativos. Dentre os metais, Fe(III) – Fe5F – foi o que apresentou maior atividade em menores tempos. A reação entre benzaldeído e etanol utilizando ortoformiato de trietila como agente desidratante do meio, catalisada por Fe5F, seguiu uma lei de velocidade de pseudo primeira ordem, sendo possível determinar os valores de k e estimar o valor de energia de ativação ($E_a = 126 \pm 17,2$ kJ mol⁻¹). A reação foi avaliada em um escopo de diferentes substratos, podendo-se obter acetais de benzaldeído e acetofenona com álcoois, glicóis e epóxido como agentes protetores, sendo observada seletividade de até 13 vezes na formação de acetais cíclicos em relação aos alifáticos. Determinou-se parâmetros físico-químicos para as reações entre benzaldeído e etilenoglicol e propilenoglicol que auxiliaram na compreensão do mecanismo. As observações das propriedades básicas de complexos Cu(II) aminoácidos e das propriedades ácidas de metaloporfirinas poderão abrir caminhos para o estudo de novas reações e desenvolvimento de novos processos seletivos e eficientes.

Palavras-chave: Porfina; Cobre aminoácidos; Knoevenagel; Acetalização.

Abstract

The aim of this work was to prepare copper(II) complexes with amino acids as ligands to act as catalysts towards nucleophilic addition reactions to carbonyl compounds and to study the catalytic activity of metalloporphyrins on carbonyls' protection, giving acetal groups. Complexes Cu(ala)_2 and Cu(phe)_2 based on amino acids L-alanine and L-phenylalanine as ligands, were prepared at room temperature, under dynamic atmosphere in DMF. Compounds were characterized by X-ray diffraction, elemental and thermogravimetric analyses and spectroscopic techniques (FTIR and UVVIS). Characterizations indicated that both compounds are coordination polymers structured by axial coordination of a carboxylate group from a complex unit to the neighbor Cu(II), rising a pseudo-octahedral geometry. Complexes were inactive as catalysts towards reactions dependent on acid sites (formation/hydrolysis of acetals, cyanosilation of aldehydes, 1,3-dipolar cycloaddition, triple coupling and alkenes oxidation), pointing that Cu(II) centers may be not available or coordinatively saturated. Both complexes presented basic properties towards Knoevenagel condensations. In reactions between benzaldehyde and active methylene compounds with different $\text{p}K_a$ values, it was noticed that complexes behaved as moderate bases, deprotonating compounds with $\text{p}K_a$ close to 9. Reaction between benzaldehyde and ethyl cyanoacetate was truly heterogenous as it was not observed variation on conversion values in function of time after hot filtration test, neither Cu(II) species in the reaction liquid medium. It was possible to recover and reuse Cu(phe)_2 in 3 cycles in the reaction in the presence of methanol with no activity decay ($\text{TOF} \sim 17.5 \text{ h}^{-1}$). Complexes were also applied as catalysts on Michael addition reactions, giving products with chiral centers. For reaction between methyl vinyl ketone and ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate Cu(phe)_2 reached conversion values equal to 50% after 24 h and enantiomeric excess up to 25% from the beginning of reaction, indicating that the catalyst gives asymmetric induction. In the study of acidic properties of metalloporphyrins towards acetal formation reactions it was noticed a marked effect of the ligand on catalytic activity: the higher the inductive effect of peripheral substituents on macrocyclic rings, the higher the complex acidity, with tetrakis-(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)porphyrin free-base ligands giving the most acidic complexes. Among metals, Fe(III) – Fe5F – presented the highest values of conversion at shorter times. Reaction between benzaldehyde and ethanol using triethyl orthoformate as drying agent, catalyzed by Fe5F, obeyed a pseudo first order reaction profile, being possible to determine k values and to estimate activation energy value ($E_a = 126 \pm 17,2 \text{ kJ mol}^{-1}$). Substrates scope was evaluated, obtaining acetals from benzaldehyde and acetophenone with alcohols, glycols, and epoxide as protecting groups. It was observed selectivity up to 13-fold for cyclic acetal formation over aliphatic ones. Physicochemical parameters were determined for reactions between benzaldehyde and ethylene and propylene glycol, that helped on the knowledge about mechanism. The observations of basic properties from Cu(II) amino acid complexes and acidic properties of metalloporphyrins can open ways to study new reactions and to develop selective and efficient processes.

Keywords: Porphyrin; Copper amino acids; Knoevenagel, Acetalization.

Lista de Figuras

Figura 1. Quadro demonstrativo da classificação dos produtos provenientes da indústria química: Commodities, Especialidades químicas e química fina. Exemplificação dos commodities (nitrobenzeno) e especialidades químicas (<i>m</i> -cloroanilina) necessários no processo industrial de obtenção da hidroclorotiazida, princípio ativo de medicamentos diuréticos. Os valores em reais (R\$) são provenientes de cotação com a empresa Sigma-Aldrich® em maio de 2017 [3,4].	28
Figura 2. Classificação dos compostos carbonilados e seus derivados de acordo com sua reatividade frente a reações de substituição nucleofílica (X: haleto; R': alquila, arila; R'' e R''': alquila, arila, H).	29
Figura 3. Mapas de potencial eletrostático para formaldeído, acetaldeído e acetona. Tons em vermelho indicam maior densidade eletrônica e tons em azul, deficiência em elétrons. Adaptado de [8].	31
Figura 4. Ação de uma base e de um ácido sobre um composto carbonilado enolizável: (a) desprotonação do C α -carbonila por uma base (:B) gerando o ânion enolato estabilizado via conjugação e (b) ativação da carbonila por ácido prótico seguido da formação do enol.	32
Figura 5. Esquema representativo da reação de condensação de Knoevenagel entre um composto carbonilado ($R_1\text{--CO--}R_2$) e um metileno ativado ($R_3\text{--CH}_2\text{--}R_4$), gerando o produto insaturado e uma molécula de água. $R_{1,2} = \text{--H, alquila, arila}$; $R_{3,4} = \text{--CO}_2R_1, \text{--CN, entre outros grupos retiradores de densidade eletrônica.}$	33
Figura 6. Estruturas de ressonância de composto carbonilado α,β -insaturado, gerando dois centros eletrofílicos (parte superior) que podem sofrer ataque nucleofílico na posição 2 ou na posição 4, gerando os produtos de adição-1,2 e de adição-1,4, respectivamente (inferior).	35
Figura 7. Reação entre um composto carbonilado e álcool ou diol, gerando o acetal e uma molécula de água, catalisada por ácido. $R_1 = \text{--H, alquila, arila}$; $R_2 = \text{--H, alquila, arila}$; $R = \text{alquila, arila, --CR}_2\text{CR}_2\text{--}$.	36
Figura 8. Esquema de síntese da 4-hidróxi-2-butanona a partir do acetoacetato de etila, passando pela acetalização da cetona, seguido da redução do éster e hidrólise do acetal. À esquerda, redução direta do acetoacetato de etila com LiAlH_4 , formando o 1,3-butanodiol, reação indesejada.	36
Figura 9. Publicações contendo a palavra-chave " <i>catalysis</i> ": (a) porcentagem dos trabalhos publicados entre 2013 e 2016 envolvendo pesquisadores de diferentes países. (b) Número de artigos científicos de autoria nacional, publicados entre os anos de 2002 e 2016 contendo o termo <i>catalysis</i> .	38

Figura 10. Representação esquemática da variação da energia livre de Gibbs em função da coordenada de reação genérica de R sendo convertido em P para um processo estequiométrico (linha azul pontilhada), catalisado sem formação de intermediários (linha vermelha) ou catalisado com formação de intermediário I (linha verde). O símbolo ‡, que significa ativação, representa os estados de transição.....	39
Figura 11. Reação em cascata para a obtenção do cianocinamato de etila a partir do benzaldeído dimetil acetal, tendo como primeira etapa a sua hidrólise catalisada por um ácido (1), gerando o benzaldeído que sofre então uma condensação de Knoevenagel catalisada por sítio básico na segunda etapa (2).....	42
Figura 12. Estrutura dos 22 aminoácidos proteinogênicos (isômeros L), acompanhados dos seus nomes e siglas entre parênteses.	44
Figura 13. Representação esquemática da epoxidação do cicloexeno e da reação de Ullmann entre iodobenzeno e fenol, gerando o difenil éter. Ao centro está representado um dos catalisadores, o complexo de Cu(II) com histidina intercalado entre as lamelas de um HDL. Adaptado de [70].....	45
Figura 14. Representação esquemática de (a) sítio ativo do citocromo P450 composto por uma ferro(III)protoporfirina IX (grupo heme) contendo um resíduo cisteinato coordenado axialmente e (b) estrutura básica de um anel porfirínico, com as posições β -pirrólicas marcadas em azul (2, 3, 7, 8, 12, 13, 17 e 18) e as posições meso em vermelho (5, 10, 15 e 20).....	46
Figura 15. Classificação de metaloporfirinas em gerações de acordo com a estrutura do anel macrocíclico. Y = grupos retiradores de densidade eletrônica e/ou volumosos; X = haletos e outros grupos retiradores de densidade eletrônica.....	47
Figura 16. Aminoácidos empregados no preparo de materiais híbridos orgânico-inorgânicos. Da esquerda para a direita: L-alanina e L-fenilalanina.....	64
Figura 17. Esquema da síntese do MOF Ni(ala) ₂ , a partir da reação entre nitrato de níquel(II), alanina e KB(im) ₄ em meio solvotérmico. Representação da unidade básica de coordenação e, a direita, da estrutura do material, adaptado de [125].	64
Figura 18. Difrátogramas obtidos dos reagentes e produtos da síntese solvotérmica entre nitrato de cobre(II) e L-alanina: (a) L-alanina comercial, (b) Cu(NO ₃) ₂ •3H ₂ O, (c) sólido obtido após a filtração da suspensão de síntese, (d) sólido vermelho insolúvel em água (Cu ⁰ sólido), (e) sólido azul solúvel em água, Cu(ala) ₂	66
Figura 19. Análise termogravimétrica de: (a) cobre metálico e (b) composto Cu(ala) ₂	67
Figura 20. Análise de UVVIS de soluções aquosas de nitrato de cobre(II) e do complexo Cu(ala) ₂ – absorbâncias normalizadas.....	69

Figura 21. Espectros vibracionais na região do infravermelho em pastilha de KBr para o aminoácido L-alanina (linha preta) e o composto Cu(ala)_2 (linha vermelha), com as principais bandas assinaladas na figura.....	70
Figura 22. Difratoograma obtido para a amostra Cu(ala)_2 e simulado para o complexo baseado na estrutura gerada no programa Mercury 3.9® (inserção) a partir de dados cristalográficos já reportados [146]. C = cinza; O = vermelho; N = azul; Cu = verde e átomos de hidrogênio omitidos.	72
Figura 23. Estrutura dos isômeros do complexo Cu(ala)_2 : <i>trans</i> (esquerda) e <i>cis</i> (direita).	72
Figura 24. Difratoogramas de raios X de pó simulados para os isômeros <i>cis</i> (linha preta) e <i>trans</i> (linha vermelha) do complexo Cu(ala)_2 , a partir dos dados cristalográficos já reportados [146,152].....	73
Figura 25. Rendimentos obtidos na síntese solvotérmica entre $\text{Cu(NO}_3)_2$ e L-alanina, no solvente DMF, para os produtos Cu(ala)_2 e Cu^0 em função do tempo de reação a: (a) 120 °C e (b) 90 °C.	74
Figura 26. Reação entre Cu(II) e aminoácido, gerando o complexo Cu(aminoácido)_2 , que sofre decomposição para gerar o iminoácido e o cobre metálico. R = $-\text{CH}_3$, alanina.....	75
Figura 27. Esquema de difusão lenta entre solução aquosa de nitrato de cobre (II) e uma solução equivolumétrica de metanol e água contendo L-fenilalanina e trietilamina para formação de monocristais.....	77
Figura 28. Representação ORTEP da estrutura do complexo Cu(phe)_2 , com o esquema de numeração dos átomos. (a) Visão de uma molécula do complexo e (b) da cela unitária do cristal, evidenciando as ligações de hidrogênio (linha pontilhada) e a estruturação supramolecular que dá origem ao polímero de coordenação. Os elipsoides térmicos foram desenhados de forma a compreender 50% da densidade de probabilidade eletrônica. Esquema de cores: C = azul; H = branco; O = vermelho; N = roxo; Cu = amarelo.	78
Figura 29. Difratoograma de raios X de pó obtido para a amostra Cu(phe)_2 e simulado para o complexo baseado na estrutura gerada no programa Mercury (inserção) a partir de dados cristalográficos. Esquema de cores para os átomos: C = cinza; H = branco; O = vermelho; N = azul; Cu = verde.....	81
Figura 30. Espectro eletrônico no modo de reflectância difusa para a amostra Cu(phe)_2	82
Figura 31. Espectros vibracionais na região do infravermelho em pastilha de KBr para o aminoácido L-fenilalanina (linha preta) e o composto Cu(phe)_2 (linha vermelha), com as principais bandas assinaladas na figura.	83

Figura 32. Mecanismo geral de acetalização de compostos carbonilados. R_1 e R_2 podem ser grupos alquila, arila, ou $-H$; R_3 e R_4 geralmente são alquilas e M^+ é o catalisador, podendo ser um ácido de Lewis ou ácido prótico [8,30].	85
Figura 33. Mecanismo geral para a hidrólise de acetais gerando o aldeído ou a cetona correspondente. R_1 e R_2 podem ser grupos alquila, arila, ou $-H$; R_3 e R_4 geralmente são alquilas e M^+ é o catalisador, podendo ser um ácido de Lewis ou de Brønsted [8,30].	85
Figura 34. Reações estudadas nesse trabalho dependentes de catalisadores ácidos: (a) acetalização do benzaldeído (Bz) por etanol/TEOF, formando benzaldeído dietilacetal (Bzdea); (b) hidrólise do benzaldeído dimetilacetal (Bzdma) formando Bz e metanol; e (c) hidrólise do TEOF, produzindo água e formiato de etila, onde $R = -C_2H_5$.	86
Figura 35. Reações estudadas nesse trabalho dependentes de catalisadores contendo sítios de cobre(II): (a) cianossililação do Bz por cianeto de trimetilsilano (TMSCN) formando a cianidrina; (b) reação “click” entre fenilacetileno (PhAc) e benzilazida (BzAz) gerando o triazeno BzTz; (c) acoplamento triplo entre Bz, PhAc e piperidina (Pip) para a síntese da propargilamina Ppg-1; e (d) oxidação do cicloocteno (COC) por iodosilbenzeno (PhIO) ou H_2O_2 , levando ao epóxido (COO), álcool (COL) e cetona (CON) alílicos.	88
Figura 36. Esquemas mecanísticos simplificados para reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen catalisada por espécies de cobre (CuL) entre um alquino e uma azida. Superior: proposta inicial de mecanismo mononuclear, podendo ser formado (a) o dialquino 1,3-substituído ou (b) o anel triazeno de interesse, adaptado de [130]. Inferior: proposta atual, (c) envolvendo compostos binucleares de cobre e intermediários cíclicos para a formação regioseletiva do triazeno 1,4 substituído; L representa um ligante em ponte. Adaptado de [167].	89
Figura 37. Esquema simplificado de mecanismo para a formação de propargilaminas catalisada por espécies de cobre (CuL), a partir do acoplamento triplo entre alquino, amina e aldeído, passando pelo íon imínio como intermediário.	90
Figura 38. Mecanismo geral para a condensação de Knoevenagel entre um aldeído (R_3CHO) e um metileno ativado ($R_1-CH_2-R_2$, onde R_1 e R_2 são grupos retiradores de densidade eletrônica), catalisada por uma base ($:B$).	93
Figura 39. Representação esquemática das reações de condensação de Knoevenagel entre benzaldeído e diferentes metilenos (CHD, MN, ECA, EAA e DEM) formando os respectivos produtos: 2-benzilideno-1,3-cicloexanodiona (CHDBz), benzilidenomalononitrila (MNBz), cianocinamato de etila (ECABz), 2-	

benzilidenoacetoacetato de etila (EAABz) e benzilidenomalonato de dietila (DEMBz).	94
Figura 40. Resultados de conversão de substrato ao produto de condensação de Knoevenagel em função do tempo para as reações entre os diferentes metilenos (CHD, MN, ECA, EAA e DEM) e o benzaldeído (Bz), catalisadas por (a) Cu(ala) ₂ e (b) Cu(phe) ₂	95
Figura 41. Desprotonação de um composto metilênico β-dicarbonilado, formando o íon enolato estabilizado por deslocalização eletrônica.....	96
Figura 42. Porcentagem de conversão em função do tempo para a reação de obtenção de ECABz em diferentes solventes, catalisada por Cu(ala) ₂ ou Cu(phe) ₂ e ainda para as reações controle, na ausência de catalisador.	100
Figura 43. Dados de conversão em função do tempo para a reação de condensação entre ECA e Bz, formando o produto ECABz (condições de reação: 60 °C, concentração de substratos igual a 1 mmol L ⁻¹ , utilizando 2% mol de catalisador em relação ao Bz, sendo monitoradas por 6 h, 360 min). (a) comparação entre as atividades catalíticas de Cu(phe) ₂ , Cu(ala) ₂ , L-alanina, L-fenilalanina e L-prolina, além do monitoramento da reação controle. (b) Teste de “Sheldon” para os catalisadores Cu(ala) ₂ e Cu(phe) ₂	103
Figura 44. Proposta de mecanismo para a reação entre benzaldeído e um aminoácido genérico, formando a imina correspondente. Produtos: R = -CH ₃ , L-N-(benzilideno)alanina; R = -CH ₂ C ₆ H ₅ , L-N-(benzilideno)fenilalanina.....	105
Figura 45. Reação de condensação entre ECA e Bz catalisada por Cu(phe) ₂ : (a) conversão em função do tempo em diferentes temperaturas (de baixo para cima): 30, 40, 50 e 60 °C; (b) valores de TOF (h ⁻¹) em função da temperatura (os valores de TOF foram determinados aos 60 minutos de reação).	107
Figura 46. Proposta simplificada para o mecanismo da reação de condensação de Knoevenagel entre benzaldeído e um composto metilênico ativado, catalisada por complexos do tipo cobre(II)-aminoácido, onde L = N ou O (baseado nos resultados desse trabalho e relatos na literatura [27,174]).	108
Figura 47. Mecanismo geral para a reação de adição de Michael catalisada por base (:B).....	109
Figura 48. Estruturas dos aceptores (primeira coluna, MVK em vermelho e PBO em azul) e doadores (primeira linha, MN, ECA, EAA e EOC) de Michael avaliados nesse trabalho e também os possíveis produtos de adição ao centro, obtidos utilizando tanto MVK (penúltima linha de compostos) e PBO (última linha).	111
Figura 49. Resultados de conversão para a formação dos produtos de adição de Michael catalisada por Cu(phe) ₂ : (a) formação de EOC-MVK, MN-MVK, ECA-MVK e	

EAA-MVK a 25, 40 e 60 °C após 24 h de reação; (b) variação da conversão (linha vermelha) e excesso enantiomérico (linha azul) em função do tempo, para a reação catalítica de obtenção de EOC-MVK a 40 °C.....	112
Figura 50. Mecanismo geral para a reação de adição aldólica entre uma cetona (R_1COR_2) e um aldeído (R_3CHO) catalisada por base (:B).....	114
Figura 51. Reação de condensação aldólica entre acetona e Bz ou isobutiraldeído (Iso), podendo formar os respectivos produtos aldol (Bz-aldol e Iso-aldol) ou os de desidratação (Bz-desid e Iso-desid).....	115
Figura 52. Reação de adição oxa-Michael entre PBO e metanol, formando o éter β -carbonílico, PBO-OMe.	115
Figura 53. Reação entre benzaldeído, TEOF e etanol, levando a benzaldeído dietil acetal (Bzdea), formiato de etila e água.....	122
Figura 54. Representação da estrutura das metaloporfirinas estudadas nesse trabalho.....	123
Figura 55. Prováveis produtos da reação entre benzaldeído, metanol e TEOF: benzaldeído dimetil acetal (Bzdma), o dietil acetal (Bzdea) e o etil metil acetal (Bzema).....	129
Figura 56. Acompanhamento cinético da reação entre Bz, TEOF e etanol, catalisada por Fe5F em diferentes temperaturas (50, 55, 60, 65, 70 °C e controle a 70 °C): (a) valores de conversão dos reagentes ao produto em função do tempo de reação e (b) linearização dos dados de acordo com ajuste exponencial de primeira ordem.	132
Figura 57. Gráfico de Arrhenius para a determinação da energia de ativação para a reação entre Bz, TEOF e etanol catalisada por Fe5F. A reta em vermelho corresponde à tentativa de ajuste linear dos pontos.....	135
Figura 58. Dados cinéticos para a formação de Bzdea com diferentes quantidades de catalisador: (a) variação da conversão em função do tempo e (b) linearização dos dados segundo modelo de ordem 1.....	136
Figura 59. Variação da conversão em função da fração molar de MEG (χ_{MEG}) para a reação entre benzaldeído, etanol e etilenoglicol (topo) formando Bzdea (■) e Bzeta (●).	141
Figura 60. Esquema da reação entre benzaldeído (Bz) e etilenoglicol (MEG), produzindo 2-fenil-1,3-dioxolano (Bzeta) e da reação entre Bz e propilenoglicol (MPG) gerando 2-fenil-4-metil-1,3-dioxolano (Bzppa).	143
Figura 61. Acompanhamento cinético da reação entre Bz e MEG, formando Bzeta, catalisada por Fe5F em diferentes temperaturas: (a) variação da conversão em função do tempo e (b) linearização dos dados segundo modelo exponencial de primeira ordem.	144

Figura 62. Acompanhamento cinético da reação entre Bz e MPG, formando Bzppa, catalisada por Fe5F em diferentes temperaturas: (a) variação da conversão em função do tempo e (b) linearização dos dados segundo modelo exponencial de primeira ordem.	145
Figura 63. Tratamento cinético-termodinâmico para a formação de Bzeta e Bzppa em diferentes temperaturas, catalisado por Fe5F: (a) Gráfico de Arrhenius; (b) Gráfico de Eyring.	146
Figura 64. Proposta de mecanismo de acetalização do benzaldeído catalisada por metaloporfirinas (elipse contendo M ao centro).....	150

Lista de Tabelas

Tabela 1. Valores de pK_a dos ácidos conjugados dos grupos substituintes de alguns compostos carbonilados [8].	30
Tabela 2. Ranking de vendas global (em bilhões de US\$) dos 15 medicamentos mais vendidos em 2016. Adaptado de [49].	41
Tabela 3. Solventes e reagentes utilizados nesse trabalho.	51
Tabela 4. Composição química do composto $Cu(ala)_2$ obtida por análise elementar. Valores apresentados em termos de razão mássica. Para o cálculo de teor de cobre são apresentados os valores obtidos por ICP e TG.	68
Tabela 5. Atribuições tentativas dos modos vibracionais obtidos por IVTF para os compostos L-alanina e $Cu(ala)_2$ [126,147–149].	71
Tabela 6. Rendimento de síntese dos complexos $Cu(ala)_2$ e $Cu(phe)_2$ em água e em DMF a temperatura ambiente, sob agitação.	76
Tabela 7. Composição química do composto $Cu(phe)_2$ obtida por análise elementar. Valores apresentados em termos de razão mássica. Para o cálculo de teor de cobre são apresentados os valores obtidos por ICP e TG.	76
Tabela 8. Informações sobre a coleta e o refinamento de dados da estrutura $Cu(phe)_2$	79
Tabela 9. Parâmetros geométricos selecionados para $Cu(phe)_2$	80
Tabela 10. Dados geométricos selecionados para o composto $Cu(phe)_2$ referentes às ligações de hidrogênio. Distâncias (d) em Å e ângulos (<) em °.	80
Tabela 11. Atribuições tentativas dos modos vibracionais obtidos por IVTF para os compostos L-fenilalanina e $Cu(phe)_2$ [148,161,162].	83
Tabela 12. Estrutura e valores de pK_a dos compostos metilênicos utilizados nas reações de condensação de Knoevenagel.	93
Tabela 13. Valores de conversão e TOF ^a para a formação de ECABz ^b catalisada por $Cu(ala)_2$ em 6 h de reação e por $Cu(phe)_2$ em 3 h após 3 ciclos de uso do catalisador	97
Tabela 14. Valores de TOF determinados nos 60 minutos iniciais de reação para os catalisadores da condensação entre ECA e Bz em metanol a 60 °C.	103
Tabela 15. Valores de TOF (h ⁻¹) determinados após 60 min de reação para o catalisador $Cu(phe)_2$ na reação entre ECA e Bz em metanol a 60 °C e também para seus reusos.	108
Tabela 16. Condições experimentais para as reações de acetalização de compostos carbonilados catalisadas por metaloporfirinas.	121

Tabela 17. Resultados de conversão em diferentes tempos do benzaldeído ao dietil acetal utilizando metaloporfirinas de primeira e segunda geração como catalisadores ^a	124
Tabela 18. Compilação de parâmetros eletrônicos, geométricos e de acidez para as diferentes M5F: carga do metal (z^+), configuração eletrônica da camada de valência (CV), número de coordenação do centro metálico (NC), acidez de Pearson, oxofilicidade (O), raio covalente do metal (r_c) e relação carga/raio (z^+/r_c).	127
Tabela 19. Valores de velocidade inicial de formação de Bzdea para reações catalisadas por Fe5F em diferentes misturas de substratos e reações controle.....	128
Tabela 20. Velocidades iniciais ($\times 10^{-7}$ mol min ⁻¹) de formação dos compostos Bzdma e Bzema, na presença ou na ausência de TEOF, catalisada por Fe5F.....	130
Tabela 21. Dados cinéticos determinados para a reação entre Bz, TEOF e etanol catalisada por Fe5F em diferentes temperaturas: constantes de velocidade (k_{obs}) e frequência de turnover (TOF) determinada aos 30 min de reação.	133
Tabela 22. Dados cinéticos da formação de Bzdea catalisada por diferentes quantidades de Fe5F: constante de velocidade, incremento catalítico e frequência de turnover.	136
Tabela 23. Valores de k_{obs} e TOF para as reações de formação de Bzeta e Bzppa catalisadas por Fe5F em diferentes temperaturas.	145
Tabela 24. Parâmetros de ativação para as reações entre benzaldeído e etilenoglicol (produto Bzeta) e benzaldeído e propilenoglicol (produto Bzppa) catalisadas por Fe5F.	148
Tabela 25. Disciplinas cursadas pelo aluno durante os cursos de Mestrado e Doutorado.....	169

Lista de Quadros

Quadro 1. Dados de conversão após 3 h para a formação de produtos entre benzaldeído (Bz) e grupos protetores catalisada por Fe5F..... 139

Quadro 2. Dados de porcentagem de conversão após 3 h para a formação de produtos entre acetofenona (Ap) e grupos protetores catalisada por Fe5F..... 140

Lista de abreviaturas e siglas utilizadas

15WZr: zircônia contendo 15% de óxido de tungstênio(IV), tratada a 800 °C

A: fator de frequência ou pré-exponencial de Arrhenius

ACN: acetonitrila

Al5F: cloreto de [tetrakis-5,10,15,20-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)porfirina alumínio(III)]

AlP: cloreto de [tetrakis-5,10,15,20-(fenil)porfirina alumínio(III)]

Ap: acetofenona (C₈H₈O)

Apcoa: 2-fenil-2-metiloctaidrocicloocta[d][1,3]dioxol (C₁₆H₂₂O₂)

Apdea: acetofenona dietil acetal (C₁₂H₁₈O₂)

Apdma: acetofenona dimetil acetal (C₁₂H₁₄O₂)

Apeta: 2-fenil-2-metil-1,3-dioxolano (C₁₀H₁₂O₂)

Ap gla-1,2: 2-fenil-4-hidroximetil-2-metil-1,3-dioxolano (C₁₁H₁₄O₃)

Ap gla-1,3: 2-fenil-5-hidróxi-2-metil-1,3-dioxano (C₁₁H₁₄O₃)

Apppa: 2-fenil-2,4-dimetil-1,3-dioxolano (C₁₁H₁₄O₂)

B: base genérica

BH⁺: base protonada

Bz: benzaldeído (C₇H₆O)

Bz-aldol: benzoína (C₁₀H₁₂O₂)

BzAz: benzilazida (C₇H₇N₃)

BzCNh: O-trimetilsililmandelonitrila (C₁₁H₁₅NOSi)

Bzcoa: 2-feniloctaidrocicloocta[d][1,3]dioxol (C₁₅H₂₀O₂)

Bzdea: benzaldeído dietil acetal (C₁₁H₁₆O₂)

Bz-desid: benzilidenoacetona (C₁₀H₁₀O)

Bzdma: benzaldeído dimetil acetal (C₉H₁₂O₂)

Bzema: benzaldeído etil metil acetal (C₁₀H₁₄O₂)

Bzeta: 2-fenil-1,3-dioxolano (C₉H₁₀O₂)

Bz gla-1,2: 2-fenil-4-hidroximetil-1,3-dioxolano (C₁₀H₁₂O₃)

Bz gla-1,3: 2-fenil-5-hidróxi-1,3-dioxano (C₁₀H₁₂O₃)

Bzppa: 2-fenil-4-metil-1,3-dioxolano (C₁₀H₁₂O₂)

BzTz: 1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazol (C₁₅H₁₃N₃)

CCD: cromatografia em camada delgada

CG: cromatografia a gás

CG-EM: cromatografia a gás com espectrometria de massas acoplada

CHD: 1,3-cicloexanodiona (C₆H₈O₂)

CHDBz: 2-benzilideno-1,3-cicloexanodiona (C₁₃H₁₂O₂)

CHN: análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio

Co5F: [tetrakis-5,10,15,20-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)porfirina cobalto(II)]

COC: *cis*-cicloocteno (C_8H_{14})

COL: *cis*-2-cicloocten-1-ol ($C_8H_{14}O$)

CON: *cis*-2-cicloocten-1-ona ($C_8H_{12}O$)

COO: ciclooctenóxido ($C_8H_{14}O$)

CuAAC: *copper-catalyzed alkyne-azide cycloaddition*

CuP: [tetrakis-5,10,15,20-(fenil)porfirina cobre(II)]

CV: configuração eletrônica da camada de valência de um átomo

DCE: 1,2-dicloroetano ($C_2H_4Cl_2$)

DEM: malonato de dietila ($C_7H_{12}O_4$)

DEMBz: benzilidenomalonato de dietila ($C_{14}H_{16}O_4$)

DMF: *N,N*-dimetilformamida (C_3H_7NO)

DRX: difração de raios X

DRXP: difração de raios X de pó

E_a: energia de ativação

EAA: acetoacetato de etila ($C_6H_{10}O_3$)

EAABz: 3-benzilidenoacetoactato de etila ($C_{13}H_{14}O_3$)

EAA-MVK: 2-acetil-6-oxoeptanoato de etila ($C_{11}H_{18}O_4$)

EAA-PBO: 2-acetil-3-fenil-6-oxoeptanoato de etila ($C_{16}H_{20}O_4$)

ECA: cianoacetato de etila ($C_5H_7NO_2$)

ECABz: cianocinamato de etila ($C_{12}H_{11}NO_2$)

ECA-MVK: 2-ciano-5oxoexanoato de etila ($C_9H_{13}NO_3$)

ECA-PBO: 2-ciano-3-fenil-5oxoexanoato de etila ($C_{15}H_{17}NO_4$)

ee: excesso enantiomérico

EOC: 2-oxociclopentanocarboxilato de etila ($C_8H_{12}O_3$)

EOC-MVK: 2-oxo-1-(3-oxobutil)ciclopentanocarboxilato de etila ($C_{12}H_{18}O_4$)

EOC-PBO: 2-oxo-1-(1-fenil-3-oxobutil)ciclopentanocarboxilato de etila ($C_{18}H_{22}O_4$)

EtOH: etanol

Fe2F: cloreto de [tetrakis-5,10,15,20-(2,6-difluorofenil)porfirina ferro(III)]

Fe5F: cloreto de [tetrakis-5,10,15,20-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)porfirina ferro(III)]

FeP: cloreto de [tetrakis-5,10,15,20-(fenil)porfirina ferro(III)]

GLI: glicerol ($C_7H_{12}O$)

h: constante de Planck ($6,626 \cdot 10^{-34}$ J s)

H2F: porfirina base livre [tetrakis-5,10,15,20-(2,6-difluorofenil)porfirina]

H5F: porfirina base livre [tetrakis-5,10,15,20-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)porfirina]

HP: porfirina base livre [tetrakis-5,10,15,20-(fenil)porfirina]

ICP: espectrometria de emissão atômica por plasma acoplado indutivamente

Iso: isobutiraldeído (C_4H_8O)

Iso-aldol: 4-hidroxi-5-metil-2-hexanona ($C_7H_{14}O_2$)

Iso-desid: 5-metil-3-hexen-2-ona ($C_7H_{12}O$)

IVTF: espectroscopia vibracional na região infravermelho com transformada de Fourier

KB(im)₄: tetra(1-imidazolil)borato de potássio ($C_{12}H_{20}BKN_8$)

k_B: constante de Boltzmann ($1,38 \cdot 10^{-23} \text{ J K}^{-1}$)

k_{Bz}: constante de velocidade de primeira ordem para a ativação do benzaldeído

k_{cat}: constante de velocidade de primeira ordem para a reação catalisada

k_h: constante de velocidade de primeira ordem para a hidrólise do TEOH

k_{ñ-cat}: constante de velocidade de primeira ordem para a reação estequiométrica

k_{obs}: constante de velocidade de pseudo-primeira ordem

k_{TEOF}: constante de velocidade de primeira ordem para o ataque nucleofílico do TEOF ao Bz

M2F: complexo com o metal M e o ligante porfirina base livre [tetrakis 5,10,15,20-(2,6-difluorofenil)porfirina]

M5F: complexo com o metal M e o ligante porfirina base livre [tetrakis 5,10,15,20-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)porfirina]

MEG: monoetilenoglicol ou etilenoglicol ($C_2H_6O_2$)

MeOH: metanol

MN: malononitrila ($C_3H_2N_2$)

Mn2F: cloreto de [tetrakis 5,10,15,20-(2,6-difluorofenil)porfirina manganês(III)]

Mn5F: cloreto de [tetrakis 5,10,15,20-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)porfirina manganês(III)]

MNBz: benzilidenomalononitrila ($C_{10}H_6N_2$)

MN-MVK: 3-oxobutilmalononitrila ($C_7H_8N_2O$)

MnP: cloreto de [tetrakis 5,10,15,20-(fenil)porfirina manganês(III)]

MN-PBO: 4-fenil-3-oxobutilmalononitrila ($C_{13}H_{12}N_2O$)

MOF: *metal-organic framework*

MP: complexo com o metal M e o ligante porfirina base livre [tetrakis 5,10,15,20-(fenil)porfirina]

MPG: monopropilenoglicol ou propilenoglicol ($C_3H_8O_2$)

MVK: metil vinil cetona ou butenona (C_4H_6O)

NC: número de coordenação

NEt₃: trietilamina ($C_6H_{15}N$)

Ø: oxofilicidade

PBO: benzilidenoacetona ($C_{10}H_{10}O$)

PBO-OMe: 4-fenil-4-metóxi-2-butanona ($C_{11}H_{14}O_2$)

PhAc: fenilacetileno (C_8H_6)
PhI: iodobenzeno (C_6H_5I)
PhIO: iodosilbenzeno (C_6H_5IO)
Pip: piperidina ($C_5H_{11}N$)
pK_a: cologaritmo da constante de acidez
Ppg-1: 1-(1,3-difenil-2-propin-1-il)piperidina ($C_{20}H_{21}N$)
PTFE: politetrafluoretileno
R: constante universal dos gases ($8,31 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1} = 1,99 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$)
R²: coeficiente de determinação
r_c: raio covalente
Sn5F: cloreto de [tetrakis-5,10,15,20-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)porfirina estanho(IV)]
SnP: cloreto de [tetrakis-5,10,15,20-(fenil)porfirina estanho(IV)]
SOD: zeotipo sodalita
T: temperatura
TDFPP: porfirina base livre [tetrakis-5,10,15,20-(2,6-difluorofenil)porfirina]
TEOF: ortoformiato de trietila ($C_7H_{16}O_3$)
TG: análise termogravimétrica
THF: tetraidrofurano
TMSCN: cianeto de trimetilsilano (C_4H_9NSi)
TOF: frequência de *turnover*
TON: número de *turnover*
TPFPP: porfirina base livre [tetrakis-5,10,15,20-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)porfirina]
TPP: porfirina base livre [tetrakis-5,10,15,20-(fenil)porfirina]
UVVIS: espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível
UVVIS-RD: espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível no modo de reflectância difusa
z⁺: carga elétrica
Zn2F: [tetrakis-5,10,15,20-(2,6-difluorofenil)porfirina zinco(II)]
Zn5F: [tetrakis-5,10,15,20-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)porfirina zinco(II)]
ZnP: [tetrakis-5,10,15,20-(fenil)porfirina zinco(II)]
Zr2F: cloreto de [tetrakis-5,10,15,20-(2,6-difluorofenil)porfirina zircônio(IV)]
Zr5F: cloreto de [tetrakis-5,10,15,20-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)porfirina zircônio(IV)]
ZrP: cloreto de [tetrakis-5,10,15,20-(fenil)porfirina zircônio(IV)]
δ: deformação angular no plano (modo vibracional no IVTF)
ΔG: variação da energia livre de Gibbs
ΔG[‡]: variação da energia livre de Gibbs de ativação
ΔH: variação de entalpia

ΔH^\ddagger : variação de entalpia de ativação

ΔS : variação de entropia

ΔS^\ddagger : variação de entropia de ativação

ν : estiramento (modo vibracional no IVTF)

ρ : rotação (modo vibracional no IVTF)

χ : fração molar

ω : balanço (modo vibracional no IVTF)

Organização da Tese

Esta tese foi dividida em quatro grandes partes, de modo a facilitar ao leitor a compreensão do texto e as diferentes nuances do trabalho.

A primeira parte comporta a introdução, os objetivos gerais e materiais e métodos (reagentes e análises físicas) que correspondem aos temas gerais do trabalho.

Na sequência apresentou-se dois capítulos referentes a procedimentos experimentais específicos e resultados obtidos:

Capítulo I: Atividade catalítica de complexos cobre(II) aminoácidos em reações de formação de ligação C-C

Capítulo II: Propriedades ácidas de metaloporfirinas e seu estudo frente a reações de acetalização

Cada capítulo foi subdividido nas seguintes seções:

- a) Objetivos específicos
- b) Metodologia
- c) Resultados e discussão
- d) Conclusões parciais

Por fim, a última parte corresponde a temas comuns de toda a tese: Conclusões finais, Referências Bibliográficas e ainda um anexo contendo o histórico escolar e a produção científica do aluno durante o período do Doutorado.

Sumário

1. Introdução.....	27
1.1. Compostos carbonilados	29
1.2. Reações de carbonilados Classe II – adição de carbonos nucleofílicos.....	31
1.3. Processos químicos envolvendo catalisadores.....	37
1.4. Bioinspiração na racionalização de catalisadores	42
1.4.1. Aminoácidos como blocos construtores.....	43
1.4.2. Metaloporfirinas sintéticas como catalisadores	45
2. Objetivos Gerais	50
3. Materiais e métodos	51
3.1. Análises instrumentais.....	52
3.1.1. Análise elementar (CHN).....	52
3.1.2. Análise termogravimétrica (TG)	52
3.1.3. Cromatografia a gás (CG).....	52
3.1.4. Difractometria de raios X de monocristal (DRX)	53
3.1.5. Difractometria de raios X de pó (DRXP)	53
3.1.6. Espectrometria de emissão atômica por plasma acoplado indutivamente (ICP)	53
3.1.7. Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível (UVVIS)	53
3.1.8. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)	54
3.1.9. Espectroscopia vibracional na região do infravermelho com transformada de Fourier (IVTF)	54
CAPÍTULO I – Estudo da atividade catalítica de complexos cobre(II) aminoácidos em reações de formação de ligação C–C	
I.1. Objetivos Específicos	56
I.2. Metodologia	57
I.2.1. Síntese de complexos entre Cu(II) e aminoácidos como ligantes.....	57
I.2.1.1. Método solvotérmico	57
I.2.1.2. Síntese em atmosfera dinâmica	57
I.2.1.3. Obtenção de monocristais dos produtos de interesse	58
I.2.2. Testes catalíticos	58
I.2.2.1. Acetalização do benzaldeído	58
I.2.2.2. Hidrólise de acetais.....	59
I.2.2.3. Cianossilação do benzaldeído	59
I.2.2.4. Reações do tipo “click” ou cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen	59
I.2.2.5. Acoplamento triplo para formação de propargilaminas.....	59

I.2.2.6.	Oxidação do cicloocteno	60
I.2.2.7.	Condensação de Knoevenagel	60
I.2.2.8.	Adição de Michael.....	61
I.2.2.9.	Reação oxa-Michael	61
I.2.2.10.	Adição e condensação aldólica	62
I.2.3.	Síntese de reagentes	62
I.2.3.1.	Iodosilbenzeno.....	62
I.2.3.2.	Cianoacetato de etila	62
I.2.3.3.	Benzaldeído dietil acetal	63
I.3.	Resultados e discussão	64
I.3.1.	Preparação de complexos de Cu(II)	64
I.3.1.1.	Compostos contendo Cu(II) e L-alanina	65
I.3.1.2.	Composto contendo Cu(II) e L-fenilalanina	76
I.3.2.	Estudo da atividade catalítica dos complexos Cu(ala) ₂ e Cu(phe) ₂	84
I.3.2.1.	Reações catalisadas por sítios ácidos.....	84
I.3.2.2.	Reações catalisadas por base: Condensação de Knoevenagel	91
I.3.2.3.	Reações catalisadas por base: adição de Michael	109
I.3.2.4.	Reações catalisadas por base: adição aldólica e oxa-Michael	113
I.3.3.	Considerações parciais	117
CAPÍTULO II – Propriedades ácidas de metaloporfirinas e seu estudo frente a reações de acetalização de compostos carbonilados		118
II.1.	Objetivos Específicos	119
II.2.	Metodologia	120
II.2.1.	Testes catalíticos	120
II.2.1.1.	Reações de acetalização	120
II.3.	Resultados e Discussão	122
II.3.1.	Estudos sobre a estrutura do catalisador	122
II.3.2.	Efeito e papel do meio solvente na reação de acetalização	128
II.3.3.	Influência da temperatura e tempo de reação	131
II.3.4.	Variação na concentração do catalisador Fe5F.....	135
II.3.5.	Avaliação do escopo e seletividade da reação por meio da utilização de diferentes reagentes.....	137
II.3.6.	Determinação de parâmetros de ativação para a formação de acetais cíclicos do benzaldeído	142
II.4.	Considerações parciais	151
Considerações finais desse trabalho		152

Referências Bibliográficas	153
Anexos	169
Relação das disciplinas cursadas pelo aluno	169
Produção científica durante o período do doutorado.....	170
Participação em eventos e organização.....	170

1. Introdução

A história da indústria química teve início na Inglaterra e na França, juntamente com a Revolução Industrial, nos séculos XVIII e XIX, sendo alavancada após a unificação da Alemanha, em 1870 [1]. O incentivo dado pelo *Kaiser* Guilherme II para a criação de institutos de pesquisa por toda a Alemanha seguiu uma visão de que a química e as ciências naturais eram “a verdadeira terra de oportunidades sem fronteiras” [1], culminando no que hoje se conhece como Institutos Max Plank. Essa sequência de crescimento e protagonismo da indústria química alemã sofreu uma desaceleração após a Segunda Guerra Mundial, onde os Estados Unidos e União Soviética tomaram a liderança na produção química [2]. O setor que emergiu desse cenário foi a Química Fina, impulsionada pela necessidade de desenvolvimento de novas drogas e fármacos [3].

Atualmente, as substâncias químicas produzidas pela indústria são classificadas em três tipos, de acordo com sua finalidade, modo de fabricação e valor: *commodities*, especialidades químicas e produtos de química fina (Figura 1) [3,4].

As *Commodities* são as matérias primas da indústria química, sendo produzidas em grandes quantidades e com baixo custo. As Especialidades Químicas podem ser classificadas como intermediários de síntese e já apresentam elevado custo de produção, sendo moléculas com finalidades muito específicas e funcionais. Por último, os produtos da Química Fina são os intermediários de uso, ou os princípios ativos, apresentando custos de produção mais elevados ainda e propriedades moleculares específicas.

Demonstrando com um exemplo prático, para a produção de medicamentos diuréticos que apresentam em sua composição a hidroclorotiazida como princípio ativo parte-se do nitrobenzeno como matéria prima, sendo essa molécula a *commodity* do processo. Após sua cloração e redução é obtido o composto *m*-cloroanilina, um intermediário de síntese, ou especialidade química de maior valor agregado e que pode ser utilizado como plataforma para obtenção de diferentes moléculas, como por exemplo, a hidroclorotiazida, um produto da Química Fina, o princípio ativo de medicações para controle de hipertensão arterial. O custo de produção e o valor de venda dos produtos sofre um aumento considerável após cada etapa, sendo a *m*-cloroanilina (Especialidade química) 11 vezes mais cara que sua o nitrobenzeno; a hidroclorotiazida (Química Fina), apresenta um custo de 52 vezes mais elevado que a sua matéria prima original (Figura 1).

As especialidades químicas e os produtos de química fina são as áreas que mais recebem atenção da academia na melhoria de processos e redução no seu custo de produção, uma vez que estão atreladas ao desenvolvimento de novas tecnologias e

geração de produtos de extremo interesse e urgência, como novos fármacos, fragrâncias, materiais inteligentes, entre outros [5,6].

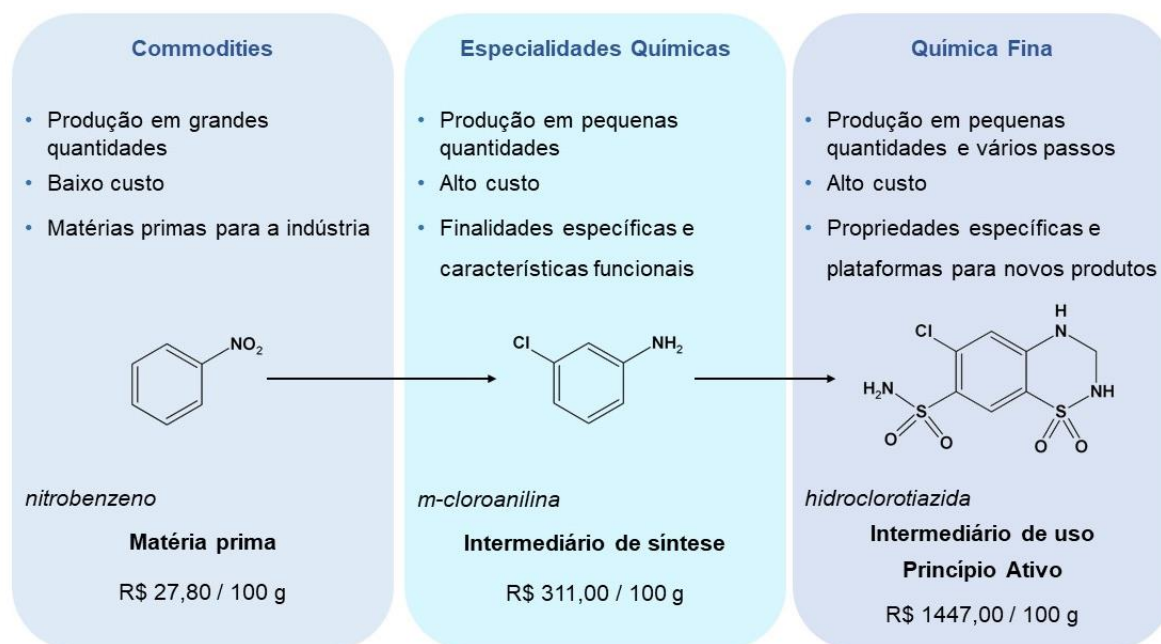


Figura 1. Quadro demonstrativo da classificação dos produtos provenientes da indústria química: *Commodities*, Especialidades químicas e química fina. Exemplificação dos *commodities* (nitrobenzeno) e especialidades químicas (*m*-cloroanilina) necessários no processo industrial de obtenção da hidroclorotiazida, princípio ativo de medicamentos diuréticos. Os valores em reais (R\$) são provenientes de cotação com a empresa Sigma-Aldrich® em maio de 2017 [3,4].

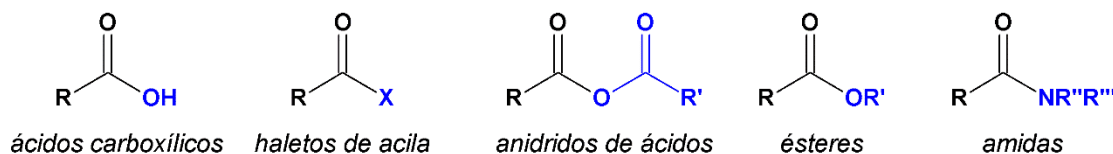
A evolução da química fina está atrelada ao desenvolvimento de intermediários de síntese, considerados a ponte entre a química de base e a fina. Esses compostos são produzidos a partir de processos químicos ou biotecnológicos e podem dar origem aos intermediários de uso, produtos que constituem o escopo da química fina e contêm processos tecnológicos avançados embutidos no processo total de produção [2].

A química sintética desempenha um papel importante ao fornecer as ferramentas e mecanismos para auxiliar no desenvolvimento de novas moléculas para a obtenção de produtos finais de maior valor agregado, importância e necessidade, tais como fármacos, drogas, corantes, fragrâncias, monômeros para a fabricação de novos polímeros, entre outros [7].

1.1. Compostos carbonilados

Dentre as funcionalidades químicas, os compostos carbonilados são os que mais atraem a atenção em processos sintéticos, pois são considerados plataformas para a geração de outras funções. A insaturação C=O é polarizada, com o átomo de carbono apresentando um caráter positivo ($C^{\delta+}$) e o de oxigênio um caráter negativo ($O^{\delta-}$), o que torna os compostos carbonilados, e seus derivados, suscetíveis a reações envolvendo nucleófilos [8]. As funções orgânicas contendo carbonilas podem ser divididas em duas classes, de acordo com a reatividade frente ao ataque nucleofílico (Figura 2) [8]. Os compostos que podem sofrer substituição nucleofílica, com a saída do grupo abandonador ligado à carbonila, são denominados Classe I, fazendo parte dela os ácidos carboxílicos e seus derivados, ou seja, haletos de acila, anidridos de ácidos, ésteres, amidas, entre outros derivados. Por outro lado, os compostos que não sofrem substituição nucleofílica fazem parte da Classe II e são os aldeídos e cetonas. Em termos energéticos, os orbitais LUMO desses compostos, localizados na porção carbonílica da molécula (orbitais moleculares do tipo π^* , antiligantes) possuem baixa energia, possibilitando ainda mais que os ataques nucleofílicos sejam bem-sucedidos.

Classe I: sofrem substituição nucleofílica



Classe II: não sofrem substituição nucleofílica

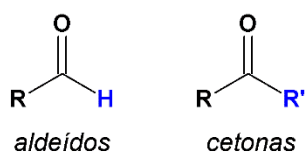


Figura 2. Classificação dos compostos carbonilados e seus derivados de acordo com sua reatividade frente a reações de substituição nucleofílica (X: haleto; R': alquila, arila; R'' e R''': alquila, arila, H).

Esta diferença de reatividade se dá tanto pela natureza do intermediário tetraédrico formado após o ataque nucleofílico, quanto pela identidade grupo do substituinte da acila (grupo $RC=O$, com R sendo uma cadeia alquílica ou arílica). Quanto mais fraca for a base que está ligada à acila, melhor o grupo abandonador, pois mais forte será seu ácido conjugado. Dessa maneira, aldeídos e cetonas não sofrem

substituição nucleofílica pois os grupos $-H$ e $-R$ são bases muito fortes (pK_a dos ácidos conjugados H_2 e RH ficam próximos a 40 e 50, respectivamente), enquanto ácidos carboxílicos e seus derivados sofrem substituição facilmente por nucleófilos, uma vez que os valores de pK_a dos ácidos conjugados dos seus grupos abandonadores são mais baixos (Tabela 1).

Tabela 1. Valores de pK_a dos ácidos conjugados dos grupos substituintes de alguns compostos carbonilados [8].

Composto carbonilado	Grupo abandonador	Ácido conjugado do grupo abandonador	pK_a do ácido conjugado
Cetona	R'^-	$R'-H$	50
Aldeído	H^-	H_2	40
Ácido carboxílico	OH^-	H_2O	15,7
Éster	$R'O^-$	$R'-OH$	15-16
Cloreto de acila	Cl^-	HCl	-7

Ao reagir com nucleófilos, os compostos da Classe I podem originar novas funções orgânicas ou apenas alterar o substituinte; por exemplo: ésteres podem reagir com aminas e formar amidas ou reagir com álcoois e sofrer uma transesterificação, gerando um novo éster. Em contrapartida, aldeídos e cetonas (Classe II) sofrem reações de adição ao reagirem com nucleófilos, pois o hidrogênio e o grupo alquila são bases muito fortes para serem substituídos, ou seja, grupos de saída ruins. Os produtos de adição são interessantes pois permitem o aumento da cadeia via formação de ligação $C-C$ quando o nucleófilo for um carbânion, além de introduzir novas funções na molécula.

Devido a fatores estereoeletrônicos, aldeídos são mais reativos que cetonas frente a ataques nucleofílicos. Do ponto de vista dos fatores eletrônicos, como o carbono carbonílico é deficiente em densidade eletrônica em decorrência da polarização em direção ao átomo de oxigênio da carbonila, o grupo alquila presente nas cetonas doa densidade eletrônica à carbonila, diminuindo o caráter eletrofílico do carbono. Essa doação ocorre via efeito indutivo, uma vez que o carbono da carbonila apresenta hibridização sp^2 , enquanto o da alquila, sp^3 , sendo aquele mais eletronegativo que esse devido ao maior caráter s , sendo a ligação $RC(=O)-C_{(alquila)}$ polarizada em direção à carbonila. Comparativamente, o carbono carbonílico dos aldeídos apresenta uma carga parcial positiva maior do que nas cetonas, resultando em maior reatividade dos aldeídos frente ao ataque nucleofílico.

Deve-se levar em conta o efeito da hiperconjugação presente em cetonas, que causa uma diminuição na carga parcial positiva do carbono carbonílico. A

hiperconjugação entre o orbital LUMO da carbonila (π_{CO}^*) e o orbital do tipo σ da ligação C–H do carbono α -carbonila nas cetonas causa um preenchimento eletrônico parcial do orbital π_{CO}^* , diminuindo o caráter positivo da carbonila da cetona e reduzindo sua reatividade frente ao ataque nucleofílico quando comparado à carbonila de aldeído [9].

Mesmo o ataque nucleofílico sendo perpendicular ao plano da carbonila, ainda pode haver um pequeno impedimento estéreo ao ataque à cetona quando comparado ao aldeído [10]. Ao analisar a estrutura do intermediário tetraédrico formado após o ataque nucleofílico, quanto mais volumosa for a cadeia alquílica da cetona, menos estável é o caráter desse intermediário, sendo mais aglomerada sua estrutura, fazendo com que a barreira de ativação da reação seja aumentada, dificultando a obtenção do produto de adição. Isso torna as cetonas menos reativas que os aldeídos, devido ao maior tamanho dos grupos alquílicos substituintes em comparação com o hidrogênio.

Sendo assim, ao comparar os mapas de potencial eletrostático para o formaldeído, acetaldeído e acetona (Figura 3), onde ambos se diferem pelo número de metilas substituindo a carbonila, percebe-se que quanto menor o grau de substituição, menor a densidade de carga no carbono carbonílico (tons em azul), deixando-o mais suscetível a ataques nucleofílicos, seguindo a ordem de reatividade: formaldeído > acetaldeído > acetona.

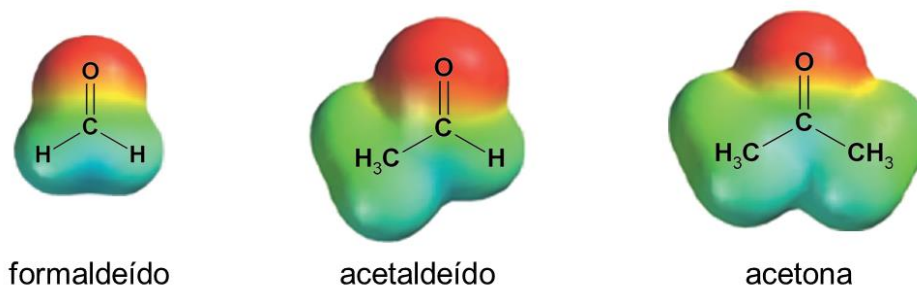


Figura 3. Mapas de potencial eletrostático para formaldeído, acetaldeído e acetona. Tons em vermelho indicam maior densidade eletrônica e tons em azul, deficiência em elétrons. Adaptado de [8].

1.2. Reações de carbonilados Classe II – adição de carbonos nucleofílicos

Dentre as reações de adição nucleofílica a compostos carbonilados, as que geram novas ligações C–C estão entre as mais importantes na química sintética. A possibilidade de empregar nucleófilos de carbono é interessante a partir do momento que essa reação permite o crescimento seletivo de cadeias carbônicas. Podem ser geradas ligações simples ou duplas, dependendo do método de síntese utilizado.

Uma das reações mais importantes e aplicadas na formação de ligações C–C é a reação de Grignard, que consiste na adição de organometálicos de magnésio, geralmente haletos de alquila ou arilamagnésio (reagentes do tipo RMgX), a compostos carbonilados [11,12]. Por meio dessa reação pode-se obter álcoois, cetonas e uma grande gama de produtos devido ao variado escopo de reagentes que podem ser empregados. Porém essa reação apresenta o inconveniente de se trabalhar com compostos organometálicos, muitas vezes reativos e que podem levar a reações paralelas indesejáveis [12].

A adição aldólica é outra reação importante no crescimento de moléculas e envolve um composto carbonilado e um derivado, o enolato ou o enol [13–15]. Compostos carbonilados da Classe II que apresentam um hidrogênio α -carbonila podem gerar carbânions a partir da desprotonação por uma base. Isso é possível devido ao baixo valor de pK_a do hidrogênio α -carbonila, que se justifica pela deslocalização eletrônica na base conjugada formada, o ânion enolato (Figura 4a). Essa reação evita o uso de compostos organometálicos, sendo necessária uma base como catalisador na geração do nucleófilo.

A adição aldólica também pode ser catalisada por um ácido (prótico ou de Lewis), sendo formado o enol após protonação da carbonila, quando utilizado H^+ (Figura 4b). Esse composto é nucleofílico o suficiente para atacar uma outra molécula que esteja ativada no meio, conduzindo à reação de adição.

O produto da adição aldólica é uma β -hidroxicetona que, se apresentar o carbono α enolizável, pode sofrer uma desidratação e gerar o produto de condensação aldólica, um carbonilado α,β -insaturado. Estes compostos são importantes na síntese orgânica, pois apresentam funcionalidades que podem ser alteradas, além de permitir a geração de produtos com centros de quiralidade, fundamentais em diversos segmentos acadêmicos e industriais [14,15].

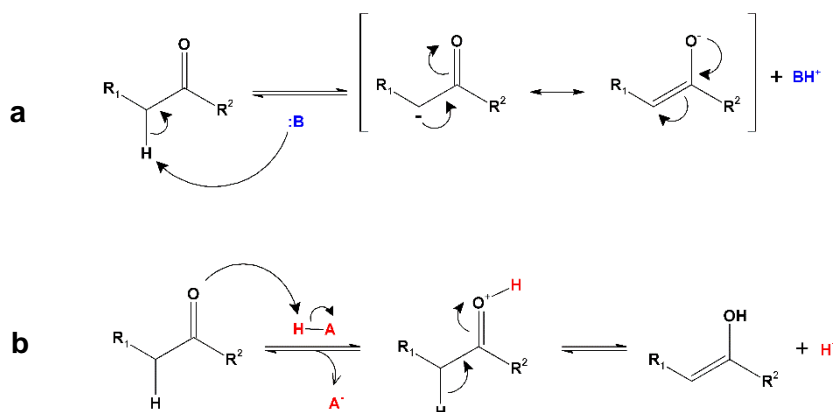


Figura 4. Ação de uma base e de um ácido sobre um composto carbonilado enolizável: (a) desprotonação do C α -carbonila por uma base (:B) gerando o ânion enolato

estabilizado via conjugação e (b) ativação da carbonila por ácido prótico seguido da formação do enol.

Dentre as variações da adição aldólica, está a condensação de Knoevenagel [16], que consiste na reação entre um aldeído ou uma cetona e um composto metilênico ativado, ou seja, um grupo $-\text{CH}_2-$ dissubstituído com grupos retiradores de densidade eletrônica, que aumentem a acidez dos átomos de hidrogênio [17,18]. O produto de condensação apresenta uma ligação $\text{C}=\text{C}$ entre o carbono da carbonila e o antigo grupo metilênico, sendo também produzida uma molécula de água como subproduto (Figura 5).

O escopo da reação é muito amplo, podendo ser utilizados diferentes aldeídos e cetonas, alquílicos e arílicos e compostos contendo grupo metileno com diferentes tipos de substituintes a ele ligados. A variação desses grupos nos compostos metilênicos causa mudanças na estrutura eletrônica do composto, deixando os hidrogênios do grupo $-\text{CH}_2-$ mais ou menos ácidos. Quanto maior for o poder de retirada de densidade eletrônica dos grupos R_3 e R_4 (Figura 5), mais ácidos são os hidrogênios, sendo necessária uma base moderada ou fraca para catalisar a reação. Esses substituintes podem ser carbonilas de Classe I ou II, nitrilas, ésteres de fosfato, grupos sulfonatos ou ainda trialquilsilanos [17]. Dependendo da natureza dos grupos R_{1-4} os produtos gerados são isômeros geométricos (*cis* ou *trans*) formados em função do impedimento estérico [19,20].

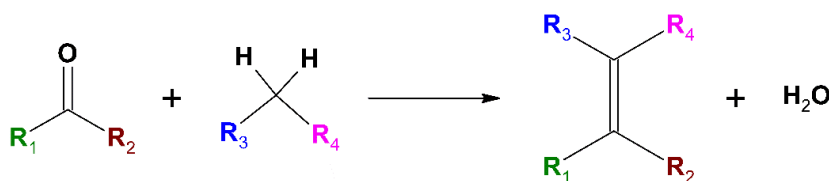


Figura 5. Esquema representativo da reação de condensação de Knoevenagel entre um composto carbonilado ($\text{R}_1\text{--CO--R}_2$) e um metileno ativado ($\text{R}_3\text{--CH}_2\text{--R}_4$), gerando o produto insaturado e uma molécula de água. $\text{R}_{1,2} = \text{--H}$, alquila, arila; $\text{R}_{3,4} = \text{--CO}_2\text{R}_1$, --CN , entre outros grupos retiradores de densidade eletrônica.

A condensação de Knoevenagel é geralmente catalisada por bases [18,21–23], até mesmo provenientes de fontes não usuais, como casca de ovo [24], mas também há relatos de reações sendo catalisadas por ácidos de Lewis [25] ou por catalisadores bifuncionais, onde tanto sítios básicos como ácidos podem atuar sinergicamente na formação do produto [26–28]. Há relatos até do uso de suco de limão como catalisador da reação de condensação de Knoevenagel [29], mostrando a versatilidade de mecanismos e catalisadores que podem atuar na formação do produto.

Além da adição direta de nucleófilos à carbonila, ou seja, a adição-1,2, existem processos envolvendo outras posições quando se trabalha com compostos carbonilados α,β -insaturados [8,30,31]. Devido às formas canônicas de ressonância nesses compostos há a geração de dois centros eletrofílicos, um na posição 2, o carbono da carbonila, e outro na posição 4, o carbono β (Figura 6, superior).

A adição-1,2, ou adição direta (Figura 6, inferior, sentido horário) ocorre com o ataque nucleofílico diretamente ao carbono da carbonila, gerando como produto um álcool terciário ou secundário, dependendo da natureza do nucleófilo. Por outro lado, a adição-1,4, ou adição conjugada, ocorre a partir do ataque nucleofílico ao carbono β (Figura 6, inferior, sentido anti-horário), sendo o enolato formado estabilizado pela deslocalização eletrônica. O produto enol pode sofrer tautomerização formando a cetona ou aldeído correspondentes [8].

O tipo de adição proveniente do ataque nucleofílico depende basicamente da natureza do composto carbonilado e do nucleófilo, ou seja, da estabilidade do produto de adição. Nucleófilos como íons haleto, cianeto, álcoois, tióis e aminas (bases fracas) tendem a fazer adição conjugada devido a instabilidade do produto formado. Como a adição conjugada não é reversível, essa é a rota preferencial de adição dessa classe de nucleófilos. Além disso, essas são bases moles de Pearson, tendendo a adicionar no sítio mais mole, que é o da insaturação $C=C$, mais polarizável que a carbonila. Hidretos e carbânions são bases fortes (bases duras pela classificação de Pearson) e por isso podem adicionar tanto via conjugada como de forma direta, pois formam produtos estáveis. O mecanismo de adição nesse caso depende da natureza do composto carbonilado: quanto mais reativo (aldeídos geralmente são mais reativos que cetonas devido ao efeito indutivo), maior será a distribuição de produtos de adição direta, enquanto o produto de adição conjugada será esperado frente a carbonilas menos reativas.

Quando se utiliza enolatos como nucleófilos em adições a compostos carbonilados α,β -insaturados, tem-se a de adição de Michael. Desenvolvida por Arthur Michael no final do século XIX [32], a reação se caracteriza pela adição-1,4 de enolatos e derivados, nucleófilos estabilizados por deslocalização eletrônica (doadores de Michael) a carbonilados α,β -insaturados (aceptores de Michael) [33–35].

O escopo dessa reação é muito amplo, podendo ser utilizadas diferentes estruturas de aceptores e doadores, entre eles os mesmos nucleófilos usualmente utilizados nas reações de condensação de Knoevenagel. Dessa maneira, faz-se necessário o uso de bases como catalisadores para a desprotonação de carbonos α de cetonas e aldeídos, de metilenos ativados, nitrilas e derivados para que possam atuar como doadores de Michael. Também podem ser aplicados catalisadores ácidos que

ativem o composto carbonilado para a adição de nucleófilos já estabilizados. Os produtos de adição de Michael podem conter centros estereogênicos na posição carbonílica dependendo dos reagentes utilizados e assim, podem ser obtidos enantiômeros e/ou diastereoisômeros de maneira seletiva e eficiente, tendo cuidado na escolha do catalisador que processe a reação [33].

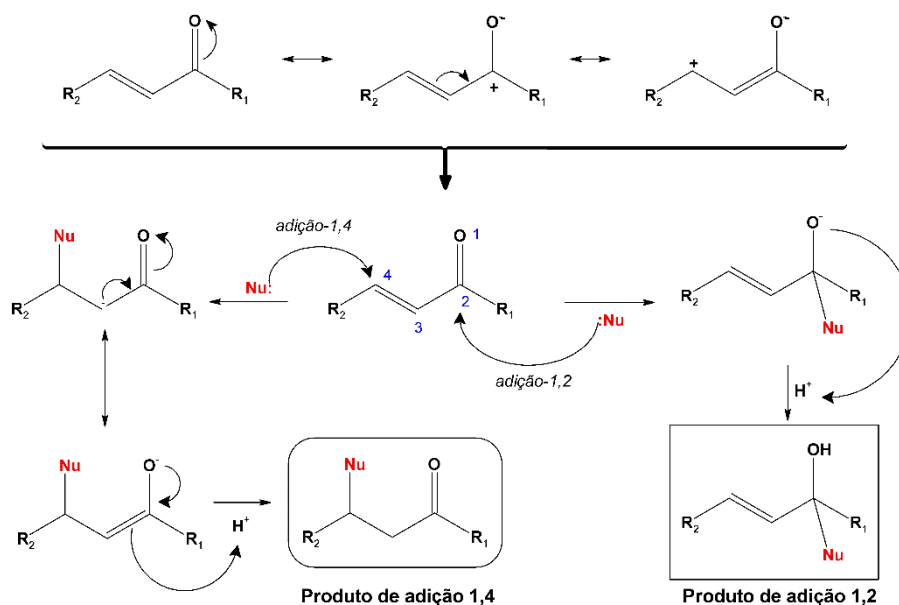


Figura 6. Estruturas de ressonância de composto carbonilado α,β-insaturado, gerando dois centros eletrofílicos (parte superior) que podem sofrer ataque nucleofílico na posição 2 ou na posição 4, gerando os produtos de adição-1,2 e de adição-1,4, respectivamente (inferior).

Em diversos processos sintéticos envolvendo como precursores aldeídos ou cetonas contendo outras funcionalidades nas moléculas é necessário proteger a carbonila Classe II frente a possíveis ataques nucleofílicos, pois sabe-se que esses compostos são reativos frente às reações de adição. Porém, essa reatividade pode ser aproveitada na geração de um grupo protetor da carbonila, por exemplo, via adição de álcoois, gerando grupos acetais, diésteres geminais [8,30,31].

A reação de álcoois e dióis com aldeídos e cetonas em meio ácido (de Lewis ou de Brønsted) dá origem à função acetal, um grupo protetor que pode ser hidrolisado também em meio ácido e com excesso de água, regenerando a função original (Figura 7). Acetais são resistentes ao ataque de bases fortes e nucleófilos, sendo eficientes na proteção de carbonilas frente a essas condições de reação.

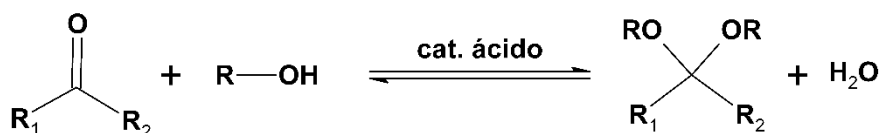


Figura 7. Reação entre um composto carbonilado e álcool ou diol, gerando o acetal e uma molécula de água, catalisada por ácido. $\text{R}_1 = -\text{H}$, alquila, arila; $\text{R}_2 = -\text{H}$, alquila, arila; $\text{R} = \text{alquila}$, arila, $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$.

Isso pode ser exemplificado na obtenção da 4-hidróxi-2-butanona a partir do acetoacetato de etila (Figura 8). Ao comparar as duas estruturas, é necessária apenas a redução do grupo éster no reagente para a geração do álcool no produto; no entanto, o uso direto do agente redutor, LiAlH_4 , atacaria tanto o grupo éster como a cetona, formando o 1,3-butanodiol ao invés da β -hidroxicetona. Para contornar esse inconveniente é possível proteger a função cetona, fazendo com que apenas o éster seja reduzido. A formação do acetal com o uso de etilenoglicol como agente protetor em meio ácido gera o anel 1,3-dioxolano (Figura 8, parte inferior em vermelho), possibilitando então a redução do éster com LiAlH_4 , seguido da hidrólise do acetal e formação do álcool em meio ácido, gerando o produto de interesse, a 4-hidróxi-2-butanona.

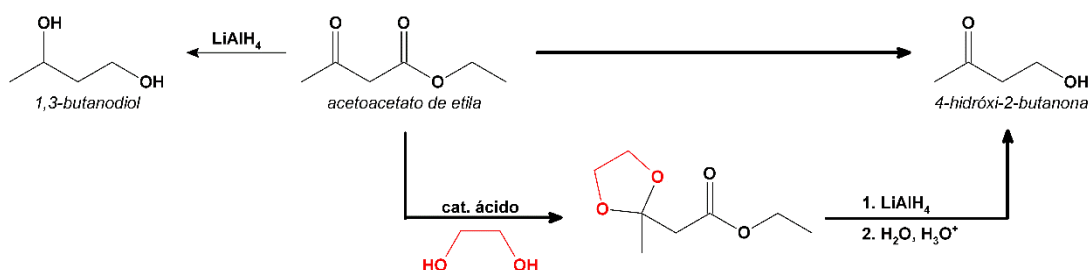


Figura 8. Esquema de síntese da 4-hidróxi-2-butanona a partir do acetoacetato de etila, passando pela acetalização da cetona, seguido da redução do éster e hidrólise do acetal. À esquerda, redução direta do acetoacetato de etila com LiAlH_4 , formando o 1,3-butanodiol, reação indesejada.

Para todos os ataques nucleofílicos a compostos carbonilados apresentados, percebe-se a dependência do uso de catalisadores. Eles podem atuar tanto na geração dos nucleófilos (catálise básica) como na ativação da carbonila, aumentando seu caráter eletrofílico para o ataque (catálise ácida). A versatilidade de tipos de catalisadores que podem ser usados em ambas às abordagens é tão grande quanto o escopo de substratos aptos para as adições nucleofílicas, podendo envolver processos ácido-base tanto de Lewis como de Brønsted. Além disso, os catalisadores podem apresentar características que permitam a obtenção eficiente, seletiva e específica de produtos ou até com

intensificação do processo, envolvendo reações em cascata mediada por catalisadores multifuncionais.

1.3. Processos químicos envolvendo catalisadores

O uso de catalisadores, não só para reações de adição nucleofílica a compostos carbonilados, mas para quase todas as transformações orgânicas é imprescindível, chegando a estar presente em mais de 90% dos processos químicos industriais atualmente [36].

As pesquisas em catálise na América Latina tiveram início nos anos 1960, mais especificamente na Universidade de Santa Fé, na Argentina [37] e 10 anos depois no Brasil [38], em São Paulo e no Rio de Janeiro, envolvendo temas relacionados a processos petroquímicos.

O crescimento das pesquisas em catálise no nosso país vem aumentando de maneira significativa. Em 2002, de acordo com pesquisa realizada no Diretório dos Grupos de Pesquisa no Brasil por Jairton Dupont [38], existiam 41 grupos de pesquisa que continham o termo “catálise” no seu título e 97 grupos com essa palavra também nas linhas de pesquisa e palavras-chave. Hoje, 15 anos depois, há 109 grupos de pesquisa contendo “catálise” no seu título e 468 grupos cujas linhas de pesquisa e palavras-chave contêm catálise. Esse crescimento de 482% no número de grupos de pesquisa trabalhando com temas envolvendo catálise no Brasil mostra a importância do desenvolvimento desse campo e a necessidade pela busca de inovações seja em processos ou na compreensão da base científica [39].

Mesmo com o intenso crescimento no número de grupos de pesquisa trabalhando com processos catalíticos, o Brasil ocupa o 19º lugar na lista de países que mais publicaram artigos científicos sobre esse tema nos últimos 4 anos.

A partir de uma busca no portal *Web of Science* [40], de 2013 a 2016 foram publicados 46.341 artigos contendo o termo *catalysis*, sendo o Brasil responsável por 2% dessa produção (Figura 9a), estando a frente de países como a Arábia Saudita, que está investindo recursos fortemente nessa área [41].

Nos últimos 15 anos, desde a análise de Dupont sobre o panorama da catálise acadêmica no Brasil [38], o número de artigos publicados com pesquisas realizadas em território nacional vem crescendo, passando de 67 trabalhos em 2002 para 194 em 2016 (Figura 9b). De maneira geral, o crescimento da área no país está aumentando e, com a manutenção das tendências, dentro dos próximos anos o Brasil poderá alcançar posição de destaque na catálise, tanto em meio acadêmico como industrial.

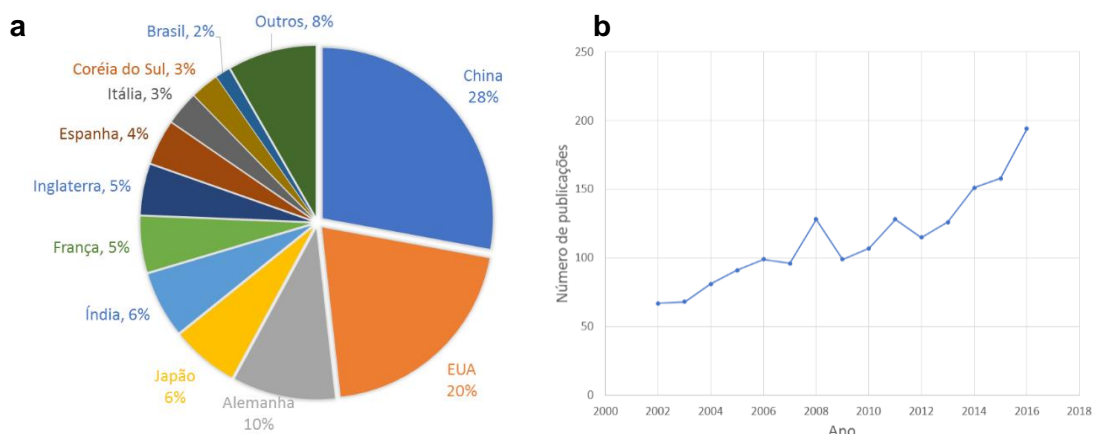


Figura 9. Publicações contendo a palavra-chave "*catalysis*": (a) porcentagem dos trabalhos publicados entre 2013 e 2016 envolvendo pesquisadores de diferentes países. (b) Número de artigos científicos de autoria nacional, publicados entre os anos de 2002 e 2016 contendo o termo *catalysis*.

Segundo recomendação da IUPAC [42], catalisador pode ser definido como “uma substância que aumenta a velocidade de uma reação sem modificar a variação de energia livre de Gibbs padrão global nessa reação; o processo envolvendo o catalisador é denominado catálise e o catalisador pode ser tanto um reagente como um produto da reação” [42], ou seja, não pode ser consumido durante o ciclo de reação. Ao acelerar uma reação química, o catalisador acaba agindo na energia de ativação do sistema (E_a), reduzindo esse valor em comparação ao da reação não catalisada (estequiométrica) sem alterar a posição de equilíbrio. Essa diminuição de E_a pode se dar de maneira direta ou com alteração no mecanismo da reação, passando por outros caminhos.

A energia de ativação é a diferença de energia entre os reagentes (o estado inicial) e o ponto máximo na curva de energia livre, sendo chamado de complexo ativado ou estado de transição. Ela representa a barreira energética para que a reação seja processada – para passar dos produtos aos reagentes é necessário vencer essa barreira. A Figura 10 representa a variação de energia livre de Gibbs em função da coordenada de reação para a transformação do reagente R no produto P ($R \rightarrow P$). A linha pontilhada em azul mostra a variação de energia para a reação estequiométrica, sem catalisador, com a indicação do estado de transição (ET). A ação do catalisador pode ser direta apenas pelo abaixamento do nível de energia do ET (linha sólida vermelha), ou por mecanismos de reação diferentes. Nessa última rota (linha sólida verde) está representada a formação de dois estados de transição (aqui representados pelo símbolo \ddagger , que significa ativação) e a formação de um intermediário (I), uma entidade química que pode ser identificada e até isolada, sendo estabilizada energeticamente em relação aos estados de transição vizinhos. Para os três casos não há mudança na variação global da energia de Gibbs do

sistema, ou seja, a diferença de energia entre os estados P e R ($G_{\text{produtos}} - G_{\text{reagentes}}$) se mantém constante [43].

A catálise é um fenômeno físico-químico, envolvendo parâmetros cinéticos (já que são alteradas as velocidades de reação) e termodinâmicos (mudanças nas variações de energia) do estado de transição. Sendo assim, seu estudo deve compreender análises sobre constantes de velocidade e equilíbrio, velocidades iniciais, variações de entalpia, entropia e outras grandezas que possibilitem a comparação entre estados e catalisadores de diferentes processos químicos [44,45].

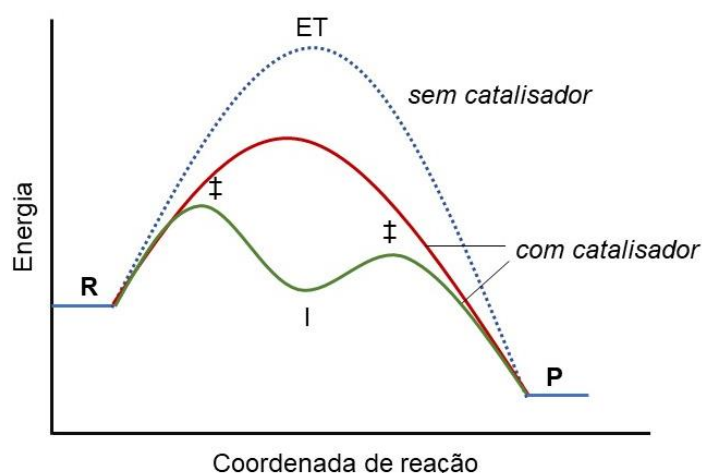


Figura 10. Representação esquemática da variação da energia livre de Gibbs em função da coordenada de reação genérica de R sendo convertido em P para um processo estequiométrico (linha azul pontilhada), catalisado sem formação de intermediários (linha vermelha) ou catalisado com formação de intermediário I (linha verde). O símbolo ‡, que significa ativação, representa os estados de transição.

Levando-se em conta a natureza do catalisador e o meio em que a reação será processada, a catálise pode ser classificada como homogênea ou heterogênea [42]. Quando o catalisador está na mesma fase que os reagentes, por exemplo, todos em solução, diz-se que a catálise é classificada como homogênea ou se processa em meio homogêneo. Agora quando os componentes da reação estão em fases diferentes, a catálise é classificada como heterogênea [42]. Isso ocorre quando o catalisador é um sólido e os substratos estão em meio líquido ou até mesmo gasoso. No segundo caso há a possibilidade de se recuperar o catalisador após a reação, separá-lo do meio e reutilizá-lo em novos processos, sendo uma vantagem crucial da catálise heterogênea sobre a homogênea. Por outro lado, a catálise homogênea frequentemente pode promover seletividades além de elevada eficiência no processo, uma vez que os componentes estão no mesmo meio, aumentando a taxa de colisões efetivas entre as moléculas [46].

O aumento de velocidade de reações químicas e elevadas seletividades são premissas inerentes de qualquer catalisador e eram os desafios enfrentados pela catálise no século XX. Atualmente as necessidades tanto da academia como da indústria já se distanciam daquelas que foram visadas nas últimas décadas do século passado [39]. Processos catalíticos necessitam não apenas levar a grandes quantidades de produto em menores tempos (eficiência) , mas também obtê-los com um elevado grau de pureza, de maneira específica, evitando a formação de rejeitos, contribuindo para o desenvolvimento de uma química mais ambientalmente correta [47]. Ademais, diferentes níveis de seletividade são exigidos além da quimiosseletividade (reação preferencial de um reagente a um grupo funcional em relação a outros) ou da regioseletividade (formação majoritária de um isômero estrutural em relação a outros possíveis) [46].

Nesse contexto, processos enantiosseletivos vêm ganhando atenção e força pela possibilidade de síntese de moléculas de elevada importância, como fármacos específicos, matérias-primas para a indústria de cosméticos, ou mesmo blocos construtores na síntese orgânica [48].

A indústria farmacêutica é um dos maiores segmentos que necessitam desenvolver processos de obtenção de enantiômeros específicos, podendo ser por tecnologias de piscina quiral, resolução de enantiômeros, métodos biotecnológicos e técnicas químicas assimétricas [48]. Essa indústria move bilhões de dólares na economia mundial, sendo os medicamentos baseados em princípios ativos sintéticos enantiopuros responsáveis por quase 30% do faturamento mundial. Ao avaliar os 15 medicamentos mais vendidos em 2016 em escala global (Tabela 2), cinco deles possuem como princípio ativo moléculas sintéticas com estereocentros específicos, sendo os outros 10 produtos provenientes da biotecnologia [49]. Apenas no último ano, esses 5 medicamentos contribuíram com 30,6 bilhões de dólares em vendas para a indústria farmacêutica, indicando a necessidade da indústria, não apenas farmacêutica, em desenvolver processos químicos para a síntese enantioespecífica de moléculas contendo centros de quiralidade [48].

A necessidade da indústria desperta o interesse da academia na pesquisa em sínteses enantiosseletivas e a catálise assume um papel importante ao permitir que moléculas reajam de maneira direcionada, de modo a formarem produtos com centros de quiralidade em configurações específicas, reduzindo a porcentagem de racematos obtidos [50].

Rotas sintéticas que dependam de mais de uma transformação química diferente e que possam ser catalisadas são usualmente encontradas na química orgânica. Processos em que etapas subsequentes dependam de catalisadores como funções antagônicas (por exemplo, uma etapa dependente de sítios ácidos e a seguinte

dependente de sítios básicos) são comuns e o desenvolvimento de catalisadores que contenham diferentes funcionalidades, sendo multifuncionais, e que possam mediar diferentes tipos de reação é necessário.

Tabela 2. Ranking de vendas global (em bilhões de US\$) dos 15 medicamentos mais vendidos em 2016. Adaptado de [49].

	Produto (marca registrada)	Nome genérico	Fabricante	Área terapêutica	Vendas em 2015 (US\$ bi)
1	Humira ^a	Adalimumabe	AbbVie	Artrite reumatóide	16,1
2	Harvoni	Ledipasvir e sofosbuvir	Gilead Sciences	Hepatite C	9,1
3	Enbrel ^b	Etanercepte	Amgen e Pfizer	Artrite reumatóide	8,8
4	Rituxan ^a	Rituximabe	Roche e Biogen	Oncológico	8,6
5	Remicade ^a	Infliximabe	Johnson & Johnson e Merck	Doença de Crohn	7,8
6	Revlimid	Lenalidomida	Celgene	Oncológico	6,9
7	Avastin ^a	Bevacizumabe	Roche	Oncológico	6,7
8	Herceptin ^a	Trastuzumabe	Roche	Oncológico	6,7
9	Lantus ^c	Insulina glargina	Sanofi	Diabetes	6,0
10	Prevenar ^d	pneumocócica conjugada	Pfizer	Difteria	5,7
11	Xarelto	Rivaroxabana	Bayer e Johnson & Johnson	Vascular	5,4
12	Eylea ^b	Aflibercepte	Bayer e Regeneron Pharmaceuticals	Oftalmológico	5,0
13	Lyrica	Pregabalina	Pfizer	Fibromialgia	4,9
14	Neulasta, Peglasta, Neupogen	Pegfilgrastim, Filgrastim	Amgen e Kyowa Hakko Kirin	Antiinflamatório	4,7
15	Advair, Seretide	Propionato de fluticasona e Xinafoato de salmeterol	GlaxoSmithKline	Respiratório	4,3

Drogas baseadas em princípios ativos sintéticos enantioespecíficos em negrito. ^aanticorpos; ^bproteína recombinante; ^chormônio; ^dsorotipos combinados.

A essa abordagem dá-se o nome de intensificação do processo catalítico [51,52] e também pode ser listada como uma das metas a serem alcançadas pela pesquisa em catálise atualmente. Catalisadores que possam apresentar multifuncionalidade frente a

diferentes reações vêm sendo desenvolvidos tais como materiais que possuam mais de um tipo de sítio ativo na sua estrutura, como centros ácidos, básicos (sejam eles de Lewis ou Brønsted), redox ou assimétricos [53]. É de extrema importância que, durante o planejamento de um catalisador multifuncional, tenha-se em conta que diferentes funções, ou até menos funções antagônicas, estejam em posições onde não sejam desativadas durante o ciclo catalítico e atuem de maneira sinérgica na obtenção do produto [54].

Um dos exemplos que ilustram essas características é o relato de Gianotti e colaboradores [26] sobre a síntese de um catalisador de fase heterogênea baseado em sílicas mesoporosas funcionalizadas tanto com grupos ácidos (ácido sulfônico) como básicos (dimetilamino naftaleno) no mesmo material. Os sólidos foram utilizados na reação em cascata de obtenção do cianocinamato de etila a partir do benzaldeído dimetil acetal. Essa transformação envolve duas etapas, sendo a primeira uma hidrólise do acetal, catalisada pelo ácido sulfônico, gerando o benzaldeído, intermediário do processo. A segunda etapa, catalisada pelas aminas terciárias, consistiu na condensação de Knoevenagel entre o benzaldeído obtido *in situ* com o cianoacetato de etila, gerando o produto de condensação (Figura 11). Os catalisadores foram ativos em diferentes condições, apresentando 100% de conversão, sem desativação dos sítios antagônicos na estrutura.

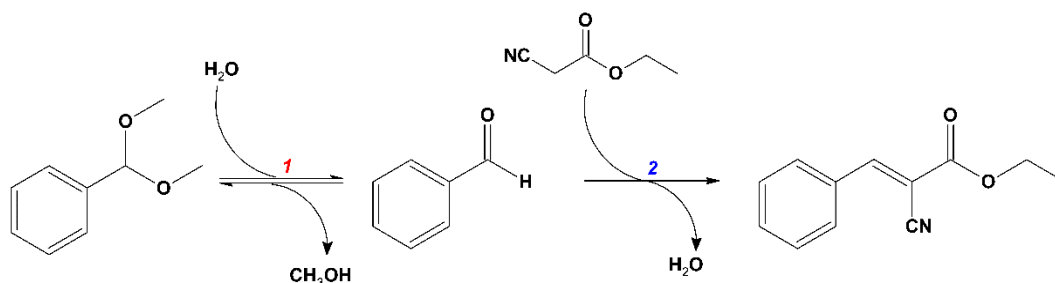


Figura 11. Reação em cascata para a obtenção do cianocinamato de etila a partir do benzaldeído dimetil acetal, tendo como primeira etapa a sua hidrólise catalisada por um ácido (1), gerando o benzaldeído que sofre então uma condensação de Knoevenagel catalisada por sítio básico na segunda etapa (2).

1.4. Bioinspiração na racionalização de catalisadores

Visando diferentes premissas, como alta eficiência, seletividade na obtenção de produtos específicos e intensificação do processo catalítico, pesquisas mais direcionadas concentram esforços no desenvolvimento de uma química de materiais eficientes para a obtenção de catalisadores aptos a diferentes processos [55].

A natureza apresenta diferentes exemplos dessa estratégia em diversos organismos utilizando enzimas extremamente eficientes e seletivas tanto à forma quanto a composição de substratos, bem como à síntese de produtos específicos [56]. O envoltório proteico presente em uma enzima, por exemplo, pode regular a hidrofobicidade do meio, ajustando não só a polaridade do centro ativo, mas também selecionando os substratos que devam ser metabolizados, apresentando químio e/ou estereosseletividade [57]. Além disso, há enzimas que possuem mais de um tipo de centro ativo, catalisando diferentes reações (dependendo do substrato), sendo assim multifuncionais [58]. Entretanto, mesmo com tantas qualidades do ponto de vista catalítico, enzimas geralmente são sensíveis a sutis mudanças no meio de reação, como variação de temperatura, do pH, mudança na constante dielétrica do meio solvente, força iônica, entre outros fatores que possam alterar as estruturas supramoleculares enzimáticas, diminuindo a atividade catalítica [59].

1.4.1. *Aminoácidos como blocos construtores*

Estruturalmente, proteínas e enzimas são construídas por uma combinação de 22 aminoácidos proteinogênicos, todos na forma do isômero L, unidos entre si por ligação peptídica, uma função amida gerada pela reação entre um ácido carboxílico e uma amina [8].

Aminoácidos são moléculas originárias da biossíntese, constituídos por um átomo de carbono (carbono α) ligado a um átomo de hidrogênio, a um grupo amino, a um grupo carboxilato e a uma cadeia lateral (R'). Exceto para a glicina ($R' = -H$), todos os aminoácidos são intrinsecamente quirais (Figura 12).

A presença de átomos doadores de pares de elétrons (grupos amino e carboxilato, bases de Lewis), a regulação da polaridade do composto pela composição da cadeia lateral e a assimetria dos aminoácidos fazem com que essas moléculas naturais despertem o interesse na sua utilização como ligantes na química inorgânica.

O primeiro relato de síntese de um complexo entre cobre(II) e glicina data de 1904 [60] e desde essa época, diversas foram as publicações envolvendo cobrecomplexos de aminoácidos e seus derivados [61,62]. Apesar disso, são poucos os relatos do uso de aminoácidos proteinogênicos como ligantes em complexos e sua aplicação como catalisadores [63–71], sendo que podem ser criados vários sítios ativos nessas estruturas, como no centro metálico (ácidos de Lewis, centros redox), na cadeia lateral ou mesmo em defeitos de coordenação (geração de sítios básicos), levando-se em conta a assimetria destas moléculas. Dessa forma, o emprego desses ligantes pode ser idealizado para a obtenção de catalisadores multifuncionais, com hidrofobicidade sendo

controlada pela cadeia lateral e ainda com características que possibilitem a síntese ajustável de moléculas para a química fina – premissas essas em acordo com as novas necessidades da catálise atual [39].

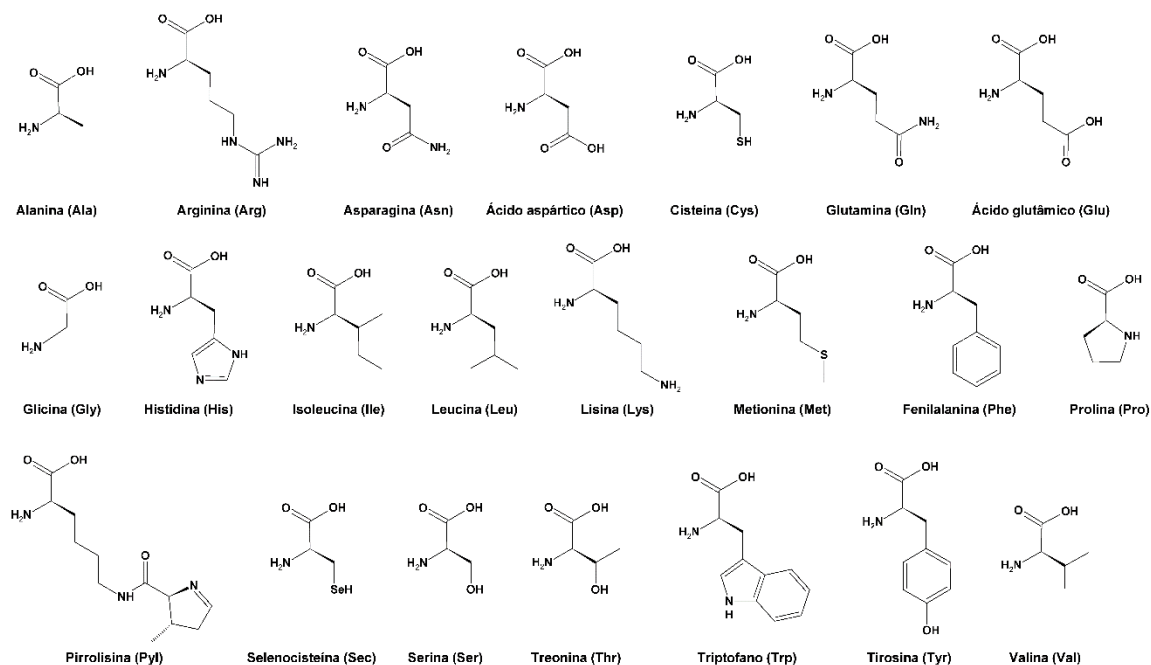


Figura 12. Estrutura dos 22 aminoácidos proteinogênicos (isômeros L), acompanhados dos seus nomes e siglas entre parênteses.

A maioria dos relatos envolvendo o uso de aminoácidos como ligantes consiste no uso de espécies de cobre(II) e aminoácidos em solução, onde o centro de Cu(II) é ativo cataliticamente e o aminoácido auxilia na estereosseleção para a formação de produtos com excesso enantiomérico, sem a identificação do complexo propriamente dito. Foram descritas com essa estratégia a ativação de H_2O_2 para degradação de corantes [68], a oxidação alílica de hidrocarbonetos [65], as reações de Diels-Alder, a redução de carbonilas pró-quirais, as adições aldólica e de Michael em água [66,67], dentre outras [63].

Destacam-se dois relatos da aplicação de complexos de Cu(II) com α -aminoácidos como ligantes, onde os complexos foram previamente sintetizados, isolados e caracterizados para então serem testados como catalisadores. Galán-Mascaros e colaboradores [69] descreveram a síntese de $[\text{Cu}(\text{L-pro})_2]$, um complexo quadrado-planar contendo um centro de cobre(II) ligado a duas moléculas de L-prolina em *trans* no plano equatorial, gerando um composto homoquiral com as posições axiais livres e ambiente de coordenação N_2O_2 . O complexo apresentou atividade catalítica em meio heterogêneo frente a oxidação seletiva de alcanos (cicloexano e *n*-heptano) e a oxidação aeróbica do cicloexeno, sendo obtido apenas o epóxido com quase 100% de seletividade.

Mais recentemente, Pálínkó e colaboradores [70] descreveram uma maneira elegante para a obtenção de catalisadores de fase heterogênea baseados em compostos de Cu(II) e aminoácidos. Preparou-se uma série de hidróxidos duplo lamelares (HDLs) de $\text{Ca}^{2+}/\text{Al}^{3+}$, cujos espaços interlamelares continham unidades de complexos de cobre(II) com os aminoácidos cisteína, histidina e tirosina nas formas aniônicas intercalados. As estruturas híbridas do tipo “convidado-hospedeiro” (do inglês, *host-guest*) foram ativas frente a oxidação do cicloexeno, sendo obtido seletivamente o epóxido em relação aos produtos alílicos (álcool e cetona), sem detecção de abertura do anel oxirano ao longo da reação. Os catalisadores foram reutilizados em até 3 ciclos sem queda da atividade catalítica e também se mostraram ativos frente à síntese de difenil éter via reação de Ullmann, mesmo na ausência de base (Figura 13).

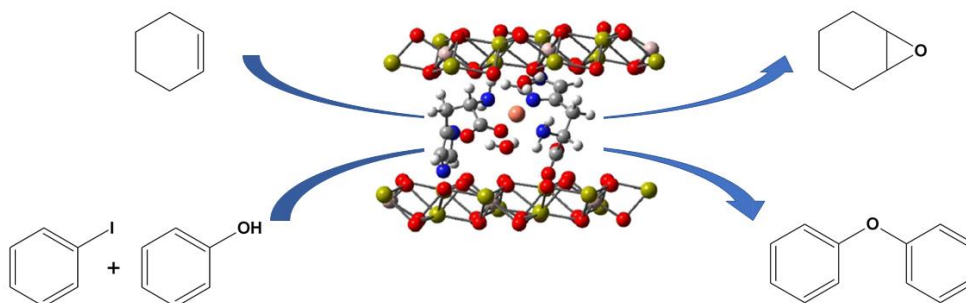


Figura 13. Representação esquemática da epoxidação do cicloexeno e da reação de Ullmann entre iodobenzeno e fenol, gerando o difenil éter. Ao centro está representado um dos catalisadores, o complexo de Cu(II) com histidina intercalado entre as lamelas de um HDL. Adaptado de [70].

1.4.2. Metaloporfirinas sintéticas como catalisadores

A inspiração em sistemas biológicos para o desenvolvimento de catalisadores também se dá pela modelagem de sítios ativos de enzimas. Uma das classes de sistemas naturais mais exploradas nesses estudos são as biomoléculas que contêm grupos heme como grupo prostético [72].

Nesses estudos, diversas heme enzimas podem ser relacionadas, como as responsáveis pelos processos oxidativos [73,74]. Dentre essas, a família do citocromo P450 desperta interesse tanto do ponto de vista acadêmico quanto na geração de produtos para aplicação tecnológica. Essa superfamília de enzimas está presente em todas as formas de vida, desde bactérias até mamíferos superiores e está envolvida no metabolismo de xenobióticos, sendo responsável por aproximadamente 75% das reações metabólicas [75].

O centro ativo das enzimas citocromo P450 é composto por uma ferro(III)protoporfirina IX (grupo heme) ligada à cadeia peptídica pela coordenação axial de um resíduo cisteinato (cisteína na forma de tiolato) ao centro de Fe(III) (Figura 14a) [56].

Porfirinas são compostos orgânicos macrocíclicos tetrapirrólicos, planares e altamente conjugados, contendo uma cavidade central com quatro átomos de nitrogênio em hibridização sp^2 que permitem a coordenação de diferentes espécies metálicas (Figura 14b). Quando na sua forma inorgânica, metaladas, são denominadas metaloporfirinas e se o diâmetro do cátion for equivalente ao tamanho da cavidade porfirínica, o mesmo se encontrará coordenado equatorialmente ao macrociclo, em um ambiente de coordenação N_4 [56].

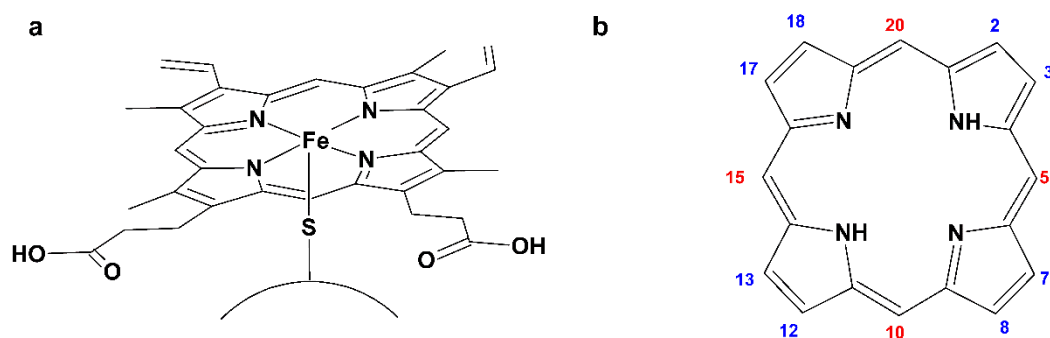


Figura 14. Representação esquemática de (a) sítio ativo do citocromo P450 composto por uma ferro(III)protoporfirina IX (grupo heme) contendo um resíduo cisteinato coordenado axialmente e (b) estrutura básica de um anel porfirínico, com as posições β -pirrólicas marcadas em azul (2, 3, 7, 8, 12, 13, 17 e 18) e as posições *meso* em vermelho (5, 10, 15 e 20).

Metaloporfirinas sintéticas vêm sendo testadas há mais de três décadas como catalisadores em reações de oxidação seletiva como, por exemplo, as reações de hidroxilação e de epoxidação [76].

De acordo com a funcionalização periférica na posição *meso* (carbonos metínicos numerados 5, 10, 15 e 20 – Figura 14b) ou a substituição nas posições β -pirrólicas (numeradas 2, 3, 7, 8, 12, 13, 17 e 18 – Figura 14b) podem ser obtidas diferenças na atividade catalítica da metaloporfirina. De acordo com modificações na estrutura periférica das metaloporfirinas e com a atividade catalítica frente a reações de oxidação de hidrocarbonetos, decorrentes de efeitos eletrônicos e estéreos dessas modificações, as metaloporfirinas foram classificadas em diferentes gerações [77,78].

A primeira geração de metaloporfirinas contempla os complexos que apresentam as estruturas mais simples. Elas foram as primeiras a serem sintetizadas em processos

custosos e de baixo rendimento [79–82]. Em geral não apresentam substituintes nas posições *meso* do anel porfirínico ou quando apresentam, podem ser cadeias alquílicas lineares ou ainda grupos fenila. Um exemplo clássico de tal geração é a porfina denominada TPP (5,10,15,20-tetrafenilporfina – Figura 15). Essa geração de porfirinas é caracterizada por apresentar baixos rendimentos em catálise de oxidação de hidrocarbonetos, além de serem frequentemente destruídas durante a reação, devido a processos de oxidação destrutiva dos anéis porfirínicos [83], pois a posição *meso*, a mais instável do macrociclo porfirínico, não é protegida o suficiente contra ataques oxidativos. Estes ataques levam à formação de *meso*-hidróxi porfirinas, compostos que culminam na ruptura do anel macrocíclico.

As metaloporfirinas de segunda geração se caracterizam por apresentarem *meso* substituintes arila contendo grupos retiradores de densidade eletrônica e/ou volumosos (Figura 15). A adição destes grupos nas posições *meso* do anel porfirínico pode conferir ao macrociclo maior estabilidade frente a processos oxidativos destrutivos, pois o contato facial de uma metaloporfirina com a espécie catalítica ativa é evitado devido ao impedimento estérico dos grupos volumosos [77,78]. A espécie ativa é uma metaloporfirina de alta valência, geralmente um radical π -cátion de natureza $[M^{IV}P]=O^{+}$, onde P representa o anel porfirínico. Além disso, a presença de grupos retiradores de densidade eletrônica torna a espécie catalítica ativa mais eletrofílica, auxiliando no aumento da eficiência catalítica e na seletividade apresentadas por esta geração quando comparados aos complexos de primeira geração [84].

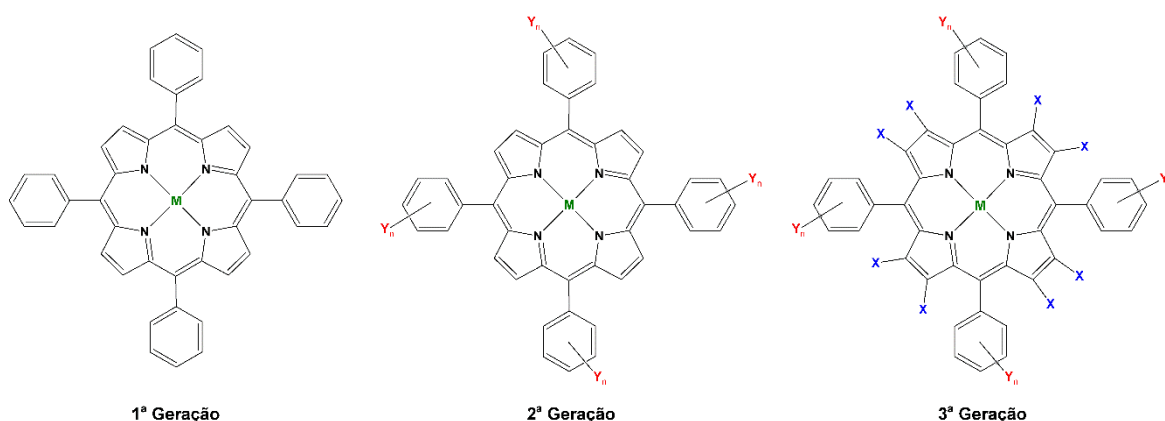


Figura 15. Classificação de metaloporfirinas em gerações de acordo com a estrutura do anel macrocíclico. Y = grupos retiradores de densidade eletrônica e/ou volumosos; X = haletos e outros grupos retiradores de densidade eletrônica.

A terceira geração de metaloporfirinas se caracteriza por apresentar substituintes retiradores de densidade eletrônica nas posições β -pirrólicas (Figura 15) [77,78]. Com o

aumento da drenagem da densidade eletrônica para a periferia do anel e do impedimento estérico adicional causado pelos substituintes β -pirrólicos (grupos nitro, brometo, cloreto), espera-se alcançar uma maior prevenção frente ao ataque oxidativo de espécies ativas em solução e também aumentar a eletrofilicidade do complexo, tornando-o ainda mais eficiente na oxidação de substratos [85,86]. O efeito retirador de densidade eletrônica aumenta também a acidez de Lewis do centro metálico, tornando-o mais apto para a coordenação axial de ligantes auxiliares ou substratos de reações catalíticas.

A acidez de Lewis de metaloporfirinas vem sendo explorada em catálise em menor frequência que suas propriedades redox [87–105], o que desperta interesse no estudo dessa propriedade. Espera-se que a classificação de metaloporfirinas em gerações frente à estrutura do ligante e à atividade catalítica de oxidação também se relacione com a acidez de Lewis do metal central; uma vez que a acidez é função da densidade eletrônica local e a presença de grupos retiradores de densidade eletrônica no macrociclo acentua essa propriedade.

Moghadam e colaboradores relataram o estudo da atividade catalítica de metaloporfirinas de primeira geração – TPP – metaladas com Sn(IV) ou V(IV) contendo os contra-íons não coordenantes BF_4^- ou OTf^- , frente a reações dependentes de sítios ácidos. Testou-se a abertura de anéis de epóxidos por alcoólise, hidrólise ou acetólise e a transformação de anéis oxiranos em epissulfetos [93–95]. Quando houve a substituição de contra-íons cloreto por aqueles não coordenantes como BF_4^- ou OTf^- foi observado um aumento na acidez de Lewis nas metaloporfirinas de primeira geração e consequente aumento na atividade catalítica frente a diversos substratos pois houve a formação de um sítio de coordenação disponível para a ligação de uma molécula de substrato ao centro metálico.

A proteção de álcoois e fenóis via metoximetilação foi estudada pelo mesmo grupo de pesquisa utilizando estanho(IV)porfirinas tanto de primeira [97] como de terceira geração [98] contendo o ânion triflato como contra-íon. Percebeu-se um aumento da atividade catalítica quando se avançou nas gerações de estanhoporfirinas, evidenciando a dependência da força do sítio ácido de Lewis para a realização da reação – quanto maior o efeito indutivo retirador de densidade eletrônica no anel porfirínico, maior a acidez de Lewis e maior a conversão catalítica. A metaloporfirina de terceira geração foi capaz de atuar em reações onde a de primeira foi inativa [98].

A relação entre substituição periférica, efeito indutivo e propriedade ácida já havia sido indicada por Tangestaninejad e Mirkhani frente a formação de epissulfetos a partir de epóxidos [99]. Ao aplicar uma ferroporfirina de primeira geração, $[\text{Fe}(\text{TPP})]\text{Cl}$, como catalisador não houve formação significativa de produto, sendo que quando as reações foram mediadas por uma ferroporfirina contendo 5 átomos de flúor por grupo *meso*

arílico, a porfirina de segunda geração [Fe(TPFPP)]Cl, obteve-se conversão total já em 15 min de reação.

Outras reações dependentes de sítios ácidos também foram estudadas utilizando metaloporfirinas como catalisadores. A abertura de epóxidos terminais foi relatada com o uso de cobalto(III)porfirinas como catalisadores [100], levando a elevados rendimentos e seletividade para o produto anti Markovnikov até no uso de nucleófilos de difícil atuação.

A atividade de cobalto(II)porfirinas também foi estudada frente às reações de ciclopropanação de alquenos e alquinos com diferentes ligantes e substratos [101–104], em reações de cicloadição [3 + 2] [92] e na olefinação de compostos carbonilados [105].

O Grupo de Bioinorgânica e Catálise, onde foram realizados os trabalhos desta Tese de doutorado, liderado pela professora Dra. Shirley Nakagaki, vem atuando nas últimas três décadas no desenvolvimento de novos catalisadores e no estudo das propriedades advindas desses compostos e que possam ser aplicadas frente a transformações orgânicas. Dentre as classes de reações que são estudadas pelo grupo estão as oxidações seletivas de compostos orgânicos (hidroxilação e epoxidação) e as reações de substituição nucleofílica de compostos carbonilados Classe I dependentes de sítios ácidos (esterificação e transesterificação). A pesquisa se dá frente a processos tanto em meio homogêneo como heterogêneo [106].

O foco principal desde o início do Grupo de Bioinorgânica e Catálise vem sendo o estudo da atividade catalítica de metaloporfirinas em meio homogêneo ou heterogêneo frente a reações de hidroxilação e epoxidação de hidrocarbonetos e degradação de corantes envolvendo processos oxidativos [107–112]. Na última década também foram desenvolvidos trabalhos cujos objetivos residiram no preparo de materiais que apresentassem acidez, tanto de Lewis como de Brønsted e que pudessem atuar como catalisadores de fase heterogênea frente a reações de esterificação de ácidos graxos [113–118].

Tendo em vista a experiência do Grupo de Bioinorgânica e Catálise no desenvolvimento e estudo de catalisadores, o conhecimento sobre a química de metaloporfirinas e sobre processos relativos a reações de substituição nucleofílica catalisadas por ácidos, este trabalho abordará os resultados referentes ao estudo da catálise ácido-base tanto em meio homogêneo como heterogêneo, frente a reações de adição nucleofílica a compostos carbonilados envolvendo catalisadores bioinspirados.

2. Objetivos Gerais

Investigar a atividade catalítica de compostos de coordenação baseados em moléculas naturais ou bioinspiradas, como aminoácidos e porfirinas, frente a reações de interesse para a Química Fina, em processos que envolvam formação de ligações C–C e proteção de grupos ativos, na geração de intermediários e/ou produtos finais, *via* catálise ácido-base a partir de reações de adição nucleofílica a compostos carbonilados.

Avaliar a relação entre estrutura química, propriedades eletrônicas dos complexos e atividade catalítica a partir do estudo do mecanismo das reações, compreendendo o papel dos catalisadores na mediação de reações orgânicas envolvendo reações de adição nucleofílica a aldeídos e cetonas.

3. Materiais e métodos

Todos os reagentes e solventes utilizados nesse trabalho apresentavam grau comercial ou analítico (Tabela 3) sendo empregados sem tratamento prévio ou tratados quando necessário. Após o uso todos os compostos foram descartados apropriadamente.

Tabela 3. Solventes e reagentes utilizados nesse trabalho.

Composto	Procedência (pureza / %)
1,2-dicloroetano	Synth (99)
1,3-ciclohexanodiona	Aldrich (97)
15WZr	Sintetizado por Vannia C. dos Santos [116]
1-octanol	Sigma-Aldrich (>99)
2-oxociclopentanocarboxilato de etila	Aldrich (95)
Acetato de etila	Fisher Scientific (99)
Acetoacetato de etila	Sigma-Aldrich (>99)
Acetofenona	Sigma-Aldrich (>99)
Acetona	Synth (99,5)
Acetonitrila	Vetec (99,8)
Ácido clorídrico	Alphatec (37,9)
Ácido cloroacético	Merck (99)
Ácido sulfúrico	Merck (95-97)
Benzaldeído	Aldrich (>99,5)
Benzaldeído dimetil acetal	Aldrich (99)
Benzilazida	Alfa Aesar (94)
Benzilidenoacetona	Aldrich (>98)
Cianeto de sódio	Vetec (97)
Cianeto de trimetilsilano	Merck (99)
Cianoacetato de etila	Aldrich (>98)
Ciclooctenóxido	Aldrich (99)
<i>cis</i> -Cicloocteno	Aldrich (99)
Clorofórmio	Synth (98)
Diclorometano	Synth (99)
Dodecano	Sigma-Aldrich (>99)
Etanol	Biotec (99,5)
Etilenoglicol	Merck (99,5)
Fenilacetileno	Aldrich (98)
Glicerol	Nuclear (98)
Hexadecano	Supelco (99)
Hidróxido de sódio	Synth (98)
Iodobenzeno diacetato	Aldrich (98)
Iodosilbenzeno	Aldrich (98)
Isobutiraldeído	Aldrich (>99)
L-alanina	Sigma (>99,5)
L-fenilalanina	Sigma (>99)
Malonato de dietila	Aldrich (99)
Malononitrila	Aldrich (>99)
Metanol	Alphatec (99,9)
Metil vinil cetona	Aldrich (99)
<i>N,N</i> -dimetilformamida	Synth (99,8)
Nitrato de cobre(II) Triidratado	Sigma (99)
Ortoformiato de trietila	Sigma-Aldrich (98)
Peróxido de hidrogênio	Synth (29)
Piperidina	Merck (98)
Propilenoglicol	Chemco (98)
Tetraidrofurano	Synth (99)
Tolueno	Synth (99,5)

3.1. Análises instrumentais

A descrição das análises instrumentais é comum aos dois capítulos subsequentes desta Tese. Os equipamentos estão alocados no Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná (DQ-UFPR) ou no Instituto de Tecnología Química da Universidade Politécnica de Valencia, Valência – Espanha (ITQ-UPV), sendo mencionado quando pertinente.

3.1.1. *Análise elementar (CHN)*

As determinações dos percentuais de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram realizadas pelo Prof. Dr. Guilherme Sippel Machado, em um analisador orgânico elementar CHN, modelo Series II 2400 Perkin Elmer CHN, localizado no Centro de Estudos do Mar da UFPR (CEM-UFPR) em Pontal do Paraná – PR. Utilizou-se acetanilida como padrão para verificação e validação dos resultados (C – 71,09%; H – 6,71%; N – 10,36%)

3.1.2. *Análise termogravimétrica (TG)*

Empregou-se um analisador Metler Toledo TGA/SDTA 851E para a determinação da variação de massa das amostras em função do tempo. As análises foram conduzidas sob fluxo de ar sintético, cobrindo a faixa de 20 a 800 °C em uma taxa de 10 °C min⁻¹ (ITQ-UPV).

3.1.3. *Cromatografia a gás (CG)*

As alíquotas das reações catalíticas previamente separadas dos catalisadores sólidos e também de água foram analisadas em um cromatógrafo a gás (CG) modelo 7893A GC da marca Agilent, equipado com uma coluna HP-5 (30m x 0,32 x 0,25 µm), um detector por ionização de chama (FID) e carrossel para injeção automática de até 100 amostras. O método de análise utilizado consistiu em manter o forno do cromatógrafo a 80 °C por 2 minutos, seguido de aumento de temperatura à taxa de 20 °C min⁻¹ até 280 °C e uma isoterma a esta temperatura por 5 minutos. O cromatógrafo acoplado ao espectrômetro de massas também estava equipado com a mesma coluna e detector e o método de análise utilizado foi o mesmo (ITQ-UPV).

As reações de acetalização e de Knoevenagel também foram analisadas em coluna DB-Wax (30m x 0,25 x 0,25 µm) com o método de análise similar ao anterior, porém com temperatura limite de 220 °C (DQ-UFPR). Para resolução de enantiômeros

formados nas reações de adição de Michael utilizou-se a coluna HP-Chiral B com método de análise por isoterma a 70 °C durante 35 min (ITQ-UPV).

3.1.4. Difractometria de raios X de monocristal (DRX)

As análises de difratometria de raios X de monocristal foram realizadas pelos doutores David Lewis Hughes e Siddhartha Giese (DQ-UFPR) utilizando um equipamento da marca Bruker, modelo D8 Venture, equipado com um detector Photon 100 CMOS e fonte de radiação Mo-K α . As estruturas foram resolvidas por métodos diretos (programa SHELXS) [119–121] e refinadas em F² [121,122]. Os dados foram processados com o programa APEX3 [123]. Utilizou-se os programas WinGX e ORTEP-3 for Windows para os desenhos dos diagramas das estruturas moleculares [124].

3.1.5. Difractometria de raios X de pó (DRXP)

As análises de difração de raios X de pó (PXRD) foram realizadas em difratômetro Philips X'PERT (UFPR) equipado com um detector proporcional e um monocromador secundário de grafite. Os dados foram coletados na região angular entre $5^\circ \leq 2\theta \leq 80^\circ$, a passos de 0,02° em valores de 2θ , 20 s por tempo de acumulação de cada passo e radiação CuK α ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$).

3.1.6. Espectrometria de emissão atômica por plasma acoplado indutivamente (ICP)

Um espectrômetro de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado Thermo Scientific modelo iCAP 6500 com visão axial foi utilizado para a determinação de teores de metais nas amostras. Os sólidos foram tratados com solução de ácido nítrico a quente até solubilização total e as soluções resultantes foram analisadas (ITQ-UPV).

3.1.7. Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível (UVVIS)

Espectros eletrônicos na região do ultravioleta-visível (UVVIS) foram obtidos em um espectrofotômetro Varian Cary 100, usando células de quartzo com caminho óptico de 1,0 cm, na faixa de absorção entre 200 e 800 nm. Espectros qualitativos de amostras sólidas foram registrados em célula especial de teflon e analisados no modo reflectância e correções aplicadas pela teoria de Kubelka-Munk (DQ-UFPR).

3.1.8. *Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)*

As análises por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram realizadas à temperatura ambiente em um espectrômetro da marca Bruker, modelo Avance 200 MHz, equipado com sonda tetranuclear (^1H , ^{13}C , ^{19}F e ^{31}P , 5 mm de diâmetro), operando a 4,7 T. Utilizou-se o solvente clorofórmio deuterado (CDCl_3) contendo tetrametilsilano (TMS) como referência (DQ-UFPR).

3.1.9. *Espectroscopia vibracional na região do infravermelho com transformada de Fourier (IVTF)*

As análises por espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IVTF) foram realizadas em um espectrômetro Nicolet 710 (ITQ-UPV). Preparou-se pastilhas de KBr contendo 1% m/m da amostra a ser analisada. Os espectros foram coletados com uma resolução de 4 cm^{-1} e acumulação de 32 *scans*.

CAPÍTULO I

Estudo da atividade catalítica de
complexos cobre(II) aminoácidos em
reações de formação de ligação C–C

I.1. Objetivos Específicos

- i. Sintetizar e caracterizar complexos de cobre(II) utilizando os aminoácidos L-alanina e L-fenilalanina como ligantes.
 - ii. Avaliar a atividade catalítica dos materiais obtidos frente a reações catalisadas por ácidos: hidrólise de acetais, acetalização, cianossililação, reações “click” e acoplamentos multimoleculares, todos envolvendo benzaldeído como plataforma de estudo.
 - iii. Avaliar as propriedades redox desses compostos frente a oxidação do cicloocteno.
 - iv. Avaliar as propriedades básicas dos materiais em reações catalisadas por base visando a formação de novas ligações C–C: condensação de Knoevenagel, adição de Michael, condensação aldólica e reação oxa-Michael.
 - v. Estudar a indução assimétrica causada pelos complexos nas reações de adição de Michael, visando a determinação de excesso enantiomérico.
 - vi. Compreender o papel dos complexos nos mecanismos de reação.
-

I.2. Metodologia

I.2.1. Síntese de complexos entre Cu(II) e aminoácidos como ligantes

I.2.1.1. Método solvotérmico

Visando produzir materiais híbridos orgânico-inorgânicos compostos por cobre(II) e aminoácidos, sínteses solvotérmicas foram realizadas. Em um procedimento padrão [125], 2,6 mmol de nitrato de cobre (II) tri-hidratado e 5,2 mmol do aminoácido L-alanina ou L-fenilalanina (razão molar Cu(II)/aminoácido = 1 : 2) foram solubilizados em 10 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF), rendendo uma solução de concentração 2,6 mol L⁻¹ em termos de sal metálico. Essa solução foi transferida quantitativamente para uma cápsula de Teflon (volume interno de 35 mL) que foi acondicionada em um reator de aço inox, garantindo a condição solvotérmica de reação em uma estufa apropriada, em modo estático. Diferentes tempos (1, 2, 3, 4, 5 e 6 dias) e temperaturas (90 e 120 °C) de reação foram empregados de modo a se obter os melhores rendimentos de síntese dos materiais. Os sólidos obtidos nas reações foram lavados exaustivamente com DMF, água e acetona. Frações solúveis em cada um dos solventes foram recolhidas e os sólidos foram obtidos após secagem em evaporador rotativo à vácuo. Todos os materiais foram analisados por difração de raios X de pó (DRXP), espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IVTF), análise termogravimétrica (TG), análise elementar e espectrometria de emissão atômica por plasma acoplado indutivamente (ICP).

I.2.1.2. Síntese em atmosfera dinâmica

A partir de modificações na metodologia descrita por Masoud e colaboradores [126] foram realizadas reações em atmosfera dinâmica entre nitrato de cobre (II) e aminoácidos. Em um balão de fundo redondo de 50 mL, solubilizou-se 2,6 mmol de nitrato de cobre(II) tri-hidratado e 5,2 mmol de cada aminoácido (L-alanina ou L-fenilalanina) separadamente em 10 mL de solvente (água ou DMF) – na mesma concentração das reações em meio solvotérmico. Os sistemas foram mantidos sob agitação magnética à temperatura ambiente por 8 h, sendo obtidas suspensões azuis. Ao final desse período os sólidos resultantes foram filtrados e lavados exaustivamente com DMF, água e acetona. Os materiais foram secos em estufa a 80 °C e analisados por DRXP, TG, análise elementar, ICP, IVTF e também por espectroscopia eletrônica na região do ultra-violeta e visível (UVVIS) e espectroscopia de reflectância difusa (UVVIS-RD).

1.2.1.3. Obtenção de monocristais dos produtos de interesse

Seguindo metodologia descrita por Maclaren e Janiak [62] para obtenção de monocristais de complexos de cobre(II) como aminoácidos como ligantes, preparou-se um sistema de difusão líquido-líquido. Em um frasco de vidro cilíndrico (1,5 mL) adicionou-se 1 mL de solução aquosa de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, de concentração $1,0 \text{ mol L}^{-1}$. Em outro frasco, de volume interno de 20 mL e tampa de rosca, adicionou-se 4 mL de uma solução (solvente sendo uma mistura metanol/água 1 : 1 v/v) contendo o aminoácido de interesse (L-alanina ou L-fenilalanina) e trietilamina (NEt_3) em proporções equimolares – a concentração de ambos os compostos foi de $0,05 \text{ mol L}^{-1}$. O frasco menor foi acondicionado cuidadosamente dentro do maior e adicionou-se uma mistura de solventes metanol/água 1 : 2 v/v em ambos os frascos, até que os níveis interno e externo de solvente se igualassem e se tocassem de maneira íntima no topo do frasco interno. O frasco maior foi tampado e deixado em repouso em superfície ausente de movimentos e choques por até 30 dias. Os monocristais obtidos foram analisados por difratometria de raios X de monocristal (DRX).

1.2.2. Testes catalíticos

1.2.2.1. Acetalização do benzaldeído

De acordo com modificações realizadas no procedimento descrito por Corma e colaboradores [127], adicionou-se a um frasco cilíndrico de 1,5 mL e tampa com rosca (*via*), 0,20 mmol de benzaldeído (Bz), 0,60 mmol de ortoformiato de trietila (TEOF) e 16,0 mmol de etanol, completando aproximadamente 1 mL de volume de reação. O catalisador foi adicionado ($1,0 \times 10^{-5} \text{ mol}$, 5% mol em relação ao Bz) e a reação foi mantida sob agitação magnética a 70°C por até 6 h. Alíquotas de aproximadamente 25 μL foram retiradas periodicamente, diluídas em 1 mL de acetato de etila, sendo filtradas para separação do catalisador em filtro seringa (membrana de PTFE, porosidade de 0,22 μm) e analisadas por cromatografia a gás (CG) ou CG acoplado a espectrômetro de massas (CG-EM). A quantificação dos produtos foi determinada por normalização das áreas dos picos do benzaldeído (Bz) e do produto, benzaldeído dietil acetal (Bzdea) [128].

1.2.2.2. Hidrólise de acetais

A reação foi conduzida de maneira similar à descrita no item 1.2.2.1 [127]. Quantidades equimolares de benzaldeído dimetil acetal (Bzdma) e de água deionizada – 5,45 mmol – foram adicionadas a um frasco cilíndrico (1,5 mL) com tampa de rosca já contendo uma barra magnética e o catalisador (0,272 mmol, 5% mol em relação ao Bzdma). O sistema foi mantido sob agitação a 70 °C com alíquotas sendo retiradas, tratadas como descrito no item 1.2.2.1 e analisadas periodicamente por CG ou CG-EM, com os produtos sendo quantificados por normalização de áreas.

1.2.2.3. Cianossililação do benzaldeído

Benzaldeído (0,8 mmol) e um excesso de cianeto de trimetilsilano (TMSCN, 2,4 mmol) foram solubilizados em 1,0 mL de clorofórmio, na presença do catalisador (0,04 mmol, 5% mol em relação ao Bz), em um frasco cilíndrico (1,5 mL) e com tampa de rosca, à temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética [129]. A reação foi monitorada por 24 h, sendo retiradas alíquotas que foram analisadas periodicamente, como já descrito nos itens anteriores. Os produtos foram detectados por CG e quantificados por normalização de áreas.

1.2.2.4. Reações do tipo “click” ou cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen

Em um experimento típico [130], 0,20 mmol de benzilazida (BzAz, solução 94% em diclorometano) e 0,25 mmol de fenilacetileno (PhAc) foram solubilizados em 1 mL de etanol, em um frasco cilíndrico (1,5 mL) e com tampa de rosca. O sistema foi mantido sob atmosfera de nitrogênio a 70 °C e então o catalisador foi adicionado ($1,0 \times 10^{-5}$ mol, 5% mol em relação a BzAz). A reação foi monitorada por 24 h, com alíquotas sendo retiradas e analisadas periodicamente, como já descrito anteriormente. A identificação e a quantificação dos produtos foi realizada por CG utilizando hexadecano como padrão externo.

1.2.2.5. Acoplamento triplo para formação de propargilaminas

Em um balão de fundo redondo e duas bocas, 1,1 mmol de piperidina (Pip), 1,1 mmol de Bz e 1 mmol de PhAc foram solubilizados em 1 mL de 1,4-dioxano [131]. O sistema foi mantido sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética à temperatura ambiente. Após homogeneização do sistema, o catalisador foi adicionado (0,1 mmol, 10%

mol em relação ao PhAc) e alíquotas analisadas periodicamente – como já descrito anteriormente. Os produtos foram identificados por CG e quantificados pelo método de padronização interna, utilizando dodecano como padrão.

1.2.2.6. Oxidação do cicloocteno

Seguindo metodologia já descrita [132], em um frasco de 1,5 mL adicionou-se 1 mmol de *cis*-cicloocteno, 0,01 mmol de oxidante (iodosilbenzeno ou peróxido de hidrogênio 30%), o catalisador (10% mol em relação ao oxidante) e 1,0 mL da mistura de solventes acetonitrila/diclorometano 1 : 1 v/v – o iodosilbenzeno (PhIO) foi previamente sintetizado pelo grupo de pesquisa a partir da desacetilação do iodobenzeno diacetato [133] e descrito no item 1.2.3.1. O sistema foi mantido sob atmosfera de argônio e agitação magnética ao abrigo da luz e a reação foi acompanhada por 24 h. Ao final desse período adicionou-se 50 µL de uma solução saturada de sulfito de sódio em acetonitrila (ACN) para inibir a reação e 250 µL de metanol para solubilização do iodosilbenzeno que não reagiu. A suspensão foi centrifugada para separação do catalisador, que foi lavado com metanol, CH₂Cl₂ e ACN. A fase líquida foi transferida para um balão de 2,0 mL, adicionou-se um volume conhecido de uma solução de 1-octanol (10⁻² mol L⁻¹ em ACN, padrão interno) e a solução foi analisada por CG.

1.2.2.7. Condensação de Knoevenagel

Em um típico experimento [19], foram adicionadas a um frasco cilíndrico (1,5 mL) e com tampa com rosca, quantidades equimolares (5,0 mmol) de Bz (composto carbonilado) e do composto metilênico – 1,3-cicloexanodiona (CHD), malononitrila (MN), cianoacetato de etila (ECA), acetoacetato de etila (EAA) ou malonato de dietila (DEM). A mistura de substratos (composto carbonilado e composto metilênico) também atuou como meio solvente da reação. A temperatura do sistema foi ajustada (entre 40 e 80 °C, dependendo do experimento) e então adicionou-se o catalisador (4, 2, 1, 0,5 ou 0,1 %mol em relação ao Bz). Para a reação entre Bz e CHD foi necessário adicionar também 1,0 mL de diclorometano para a melhor solubilização dos substratos. As reações foram mantidas sob agitação magnética por até 6 h, com alíquotas sendo retiradas e analisadas em diferentes intervalos de tempo, de maneira já citada no item 1.2.2.1. Os produtos foram identificados no CG-EM e quantificados no CG pelo método de normalização de áreas. Após o término das reações os catalisadores sólidos foram recuperados por filtração ou centrifugação, lavados com acetato de etila e acetona, secos a 80 °C e reutilizados em novos testes catalíticos.

Para a reação entre benzaldeído (Bz) e cianoacetato de etila (ECA), avaliou-se também o uso de diferentes solventes no comportamento catalítico. Adicionou-se 1,0 mmol de Bz e 1,0 mmol de ECA ao frasco de reação (1,5 mL), 0,02 mmol de catalisador (2% mol em relação ao Bz) e 775 µL de solvente (metanol ou *N,N*-dimetilformamida ou acetonitrila ou tetraidrofurano ou 1,2-dicloroetano ou tolueno ou água – este último sendo não-solvente). A temperatura das reações foi ajustada para 60 °C e os sistemas mantidos sob agitação magnética por até 6 h. A análise do produto de condensação foi realizada como já descrito anteriormente no item I.2.2.1.

I.2.2.8. Adição de Michael

O procedimento experimental para as reações de adição de Michael foi baseado em metodologia já descrita [134]. Em um frasco cilíndrico, com tampa de rosca (1,5 mL), solubilizou-se 0,5 mmol do composto denominado doador de Michael (2-oxociclopentacarboxilato de etila (EOC), ECA, EAA ou MN) e 0,5 mmol do acceptor de Michael previamente purificado (metil vinil cetona (MVK) ou benzilidenoacetona, (PBO)) em 1,0 mL de acetonitrila. A temperatura do sistema foi ajustada (25, 40 ou 60 °C) e então adicionou-se o catalisador ($1,0 \times 10^{-5}$ mol, 2% mol em relação ao acceptor de Michael). O sistema foi mantido sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética por até 24 h. Alíquotas de aproximadamente 25 µL foram retiradas em intervalos de 1 h, tratadas e analisadas periodicamente como já descrito no item I.2.2.1, os produtos identificados por CG-EM e quantificados por CG por normalização de áreas. O excesso enantiomérico (ee) foi determinado em cromatógrafo a gás equipado com coluna cromatográfica revestida com β -ciclodextrina permetilada (*Agilent J&W HP-Chiral β*), sendo analisadas as alíquotas de reação em isotermas de 70 °C, durante 30 minutos.

I.2.2.9. Reação oxa-Michael

Segundo procedimento descrito por Verkade e colaboradores [135], benzilidenoacetona (PBO, 0,50 mmol) foi solubilizada em 0,80 mL de metanol (excesso de álcool de 50 vezes), dentro de um frasco com tampa com rosca (1,5 mL), contendo uma barra magnética. O catalisador foi adicionado (0,1 mmol, 20% mol em relação ao PBO) e a reação mantida sob agitação magnética e a temperatura ambiente por 24 h. Alíquotas de aproximadamente 25 µL foram retiradas a cada 6 h, diluídas em 1 mL de acetato de etila e analisadas por CG, sendo os produtos quantificados por normalização de áreas.

I.2.2.10. Adição e condensação aldólica

Para as reações de adição e condensação aldólica seguiu-se a metodologia descrita por Subba Reddy e colaboradores [136]: 0,2 mmol de Bz ou isobutiraldeído (Iso) foram solubilizados em 1,0 mL de uma mistura de solventes acetona/DMF – 9 : 1 v/v em um frasco cilíndrico com tampa de rosca (1,5 mL), a temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se $2,0 \times 10^{-5}$ mol do catalisador (10% mol em relação ao aldeído), com a acetona fazendo o papel de nucleófilo e solvente. O sistema foi mantido à temperatura ambiente, sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio por 24 h. O desenvolvimento da reação foi monitorado por CG, com alíquotas de aproximadamente 25 µL sendo retiradas periodicamente a cada 6 h, diluídas em 1 mL de acetato de etila, filtradas e analisadas por CG-EM. Os produtos foram quantificados por CG, pela metodologia de padronização interna, usando dodecano como padrão interno.

I.2.3. Síntese de reagentes**I.2.3.1. Iodosilbenzeno**

Para a síntese do iodosilbenzeno (PhIO) seguiu-se a metodologia descrita por Saltzman e Sharefkin [133]. Em um erlenmeyer adicionou-se iodobenzeno diacetato (0,010 mol) e, sobre esse sólido, 17,0 mL de uma solução de hidróxido de sódio, de concentração $3,0 \text{ mol L}^{-1}$. Homogeneizou-se o sistema com um bastão de vidro e logo após esse foi mantido ao abrigo da luz por mais 45 minutos em repouso. Após esse tempo adicionou-se 100 mL de água desionizada, levando a precipitação de um sólido amarelo. Esse sólido foi lavado com seis porções de 30 mL de água, seco à vácuo, e lavado novamente com 4 porções de 20 mL de clorofórmio. Após secagem à vácuo, o iodosilbenzeno foi transferido para um dessecador contendo NaOH sólido por 5 dias. Após este período o PhIO obtido (rendimento de 99,5%) foi armazenado ao abrigo da luz, a -10°C . A pureza do produto foi determinada por titulação iodométrica (98,5% de pureza) [137].

I.2.3.2. Cianoacetato de etila

A síntese do ácido cianoacético e sua posterior esterificação a cianoacetato de etila foi realizado segundo procedimento descrito por Inglis [138]. Em um balão de fundo redondo de duas bocas, dissolveu-se 0,53 mol de ácido cloroacético em 70 mL de água desionizada. A solução foi aquecida a 50°C e o ácido neutralizado com carbonato de

sódio (0,27 mol), sendo adicionados 75 mL de uma solução aquosa de cianeto de sódio ($7,7 \text{ mol L}^{-1}$) a 55°C sob agitação vigorosa. A reação foi extremamente exotérmica, sendo necessário adicionar 20 mL de água gelada ao atingir a temperatura de 95°C . Após deixar a solução resfriar e chegar a temperatura ambiente o sistema foi reaquecido em chapa de aquecimento até a fervura por 5 minutos e depois foi deixado resfriar novamente até a temperatura ambiente. Adicionou-se então 0,58 mol de ácido clorídrico concentrado e eliminou-se a água do sistema em evaporador rotativo a 60°C sob pressão reduzida (20-30 mmHg). Ao sólido resultante adicionou-se 60 mL de etanol (96%) havendo então a precipitação de NaCl. A suspensão foi filtrada e a solução alcoólica teve o solvente eliminado em evaporador rotativo. Ao extrato resultante adicionou-se 60 mL de etanol (99,5%) e 1,0 mL de ácido sulfúrico concentrado, sendo mantido o sistema em refluxo por 3 h. O excesso de álcool foi destilado e o ácido neutralizado com solução aquosa saturada de carbonato de sódio. O éster resultante foi extraído com éter etílico e destilado entre 94 e 96°C sob pressão de 16 mmHg, sendo obtido com 78% de rendimento e 98% de pureza (determinada por RMN ^1H).

1.2.3.3. Benzaldeído dietil acetal

Em um balão de fundo redondo e três bocas solubilizou-se 0,50 mol de benzaldeído previamente purificado em 250 mL de etanol (99,5%) e adicionou-se 0,5 mmol (em termos de sítios ácidos de W) do catalisador sólido 15WZr previamente preparado em nosso grupo de pesquisa [116]. O sistema foi desaerado com fluxo de argônio e mantido sob refluxo em atmosfera inerte. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando placas de alumínio contendo sílica gel 60 depositada e clorofórmio como fase móvel e revelação em câmara de iodo. Ao término da reação, após 6 h, a mistura foi filtrada para remoção do catalisador, que foi lavado com 20 mL de etanol. O álcool foi removido em evaporador rotatório e o acetal purificado por destilação, obtendo-se um líquido incolor com rendimento de 98% e pureza de 99,5%, determinada por CG.

I.3. Resultados e discussão

I.3.1. Preparação de complexos de Cu(II)

Visando o preparo de materiais híbridos orgânico-inorgânicos baseados em moléculas provenientes da biomassa como blocos construtores e que pudessem atuar como catalisadores multifuncionais em reações estereosseletivas, foram sintetizados complexos de cobre(II) utilizando como ligantes os aminoácidos L-alanina e L-fenilalanina (Figura 16).

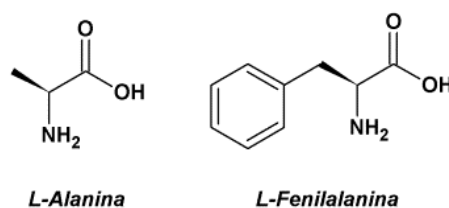


Figura 16. Aminoácidos empregados no preparo de materiais híbridos orgânico-inorgânicos. Da esquerda para a direita: L-alanina e L-fenilalanina.

A motivação para execução deste trabalho se deu a partir do relato de Zhang e colaboradores [125] sobre a síntese de um *metal-organic framework* (MOF) composto por moléculas de L-alanina como blocos construtores ligados entre si por centros de Ni(II) em geometria octaédrica. O MOF Ni(ala)₂ foi obtido por meio da reação solvotérmica entre os reagentes em DMF por 6 dias a 120 °C, com o uso de tetra(1-imidazolil)borato de potássio, KB(im)₄, como direcionador estrutural para obtenção do zeotipo sodalita (SOD) (Figura 17).

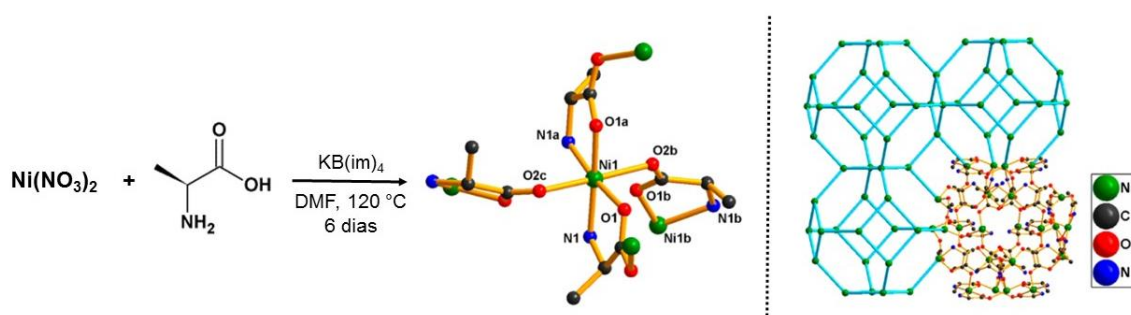


Figura 17. Esquema da síntese do MOF Ni(ala)₂, a partir da reação entre nitrato de níquel(II), alanina e KB(im)₄ em meio solvotérmico. Representação da unidade básica de coordenação e, a direita, da estrutura do material, adaptado de [125].

No presente trabalho optou-se por tentar preparar MOFs similares ao descrito por Zhang e colaboradores [125], visando obter materiais que apresentassem propriedades catalíticas interessantes. Por isso foram investigados 3 fatores:

- (i) *natureza do centro metálico*: a troca do Ni(II) por Cu(II), tendo em vista a versatilidade do cobre frente a reações catalíticas, podendo ser empregado como ácido de Lewis ou ainda centro redox;
- (ii) *volume do ligante*: a possibilidade do uso de aminoácidos com cadeias laterais mais volumosas, como a fenilalanina, comparando sua influência nas propriedades do material com o análogo baseado em alanina e na estereosseleção; e
- (iii) *porosidade*: a eliminação do uso de KB(im)₄ como direcionador estrutural, tentando obter uma estrutura porosa e/ou hierárquica a partir das condições de síntese de MOFs.

Foram então planejados materiais provenientes da síntese entre nitrato de cobre (II) e L-alanina ou L-fenilalanina em meio solvotérmico, com o uso de DMF como solvente a 120 °C. Após 6 dias de reação, em ambos os sistemas foram obtidas dispersões de cor marrom; após filtração separou-se o sobrenadante de cor verde de um sólido roxo, muito diferente da cor do sal de partida, azul. Sendo assim, a observação das soluções de reação de cor diferente da solução do sal metálico de partida e a formação de um precipitado sugeriram que poderiam ter sido obtidas novas espécies de cobre em ambientes de coordenação diferentes do de partida, ou seja, as observações sugeriam indícios de reação.

Os sólidos resultantes das sínteses foram lavados separadamente com DMF, água, acetona e diclorometano, na respectiva ordem e diferenças foram observadas:

- a) para o sólido obtido com L-alanina, observou-se solubilização de um composto de cor azul em água e um sólido de cor vermelha metálica insolúvel e;
- b) o produto sólido de cor roxa, da reação entre cobre e L-fenilalanina, mostrou-se totalmente insolúvel nos solventes utilizados.

De posse dessas informações, a discussão sobre a obtenção e caracterização dos compostos com Cu(II) e L-alanina será separada do relato sobre o composto com L-fenilalanina.

1.3.1.1. Compostos contendo Cu(II) e L-alanina

Como já descrito, após a síntese solvotérmica em DMF por 6 dias, entre Cu(II) e L-alanina, o produto bruto foi obtido na forma de um sólido roxo, que se mostrou parcialmente solúvel em água. Após a lavagem o sólido passou de roxo para marrom

avermelhado, com brilho metálico. A solução aquosa azul de lavagem teve o solvente eliminado em evaporador rotativo e o sólido azul resultante caracterizado por DRXP, assim como os outros sólidos obtidos nessa síntese (Figura 18).

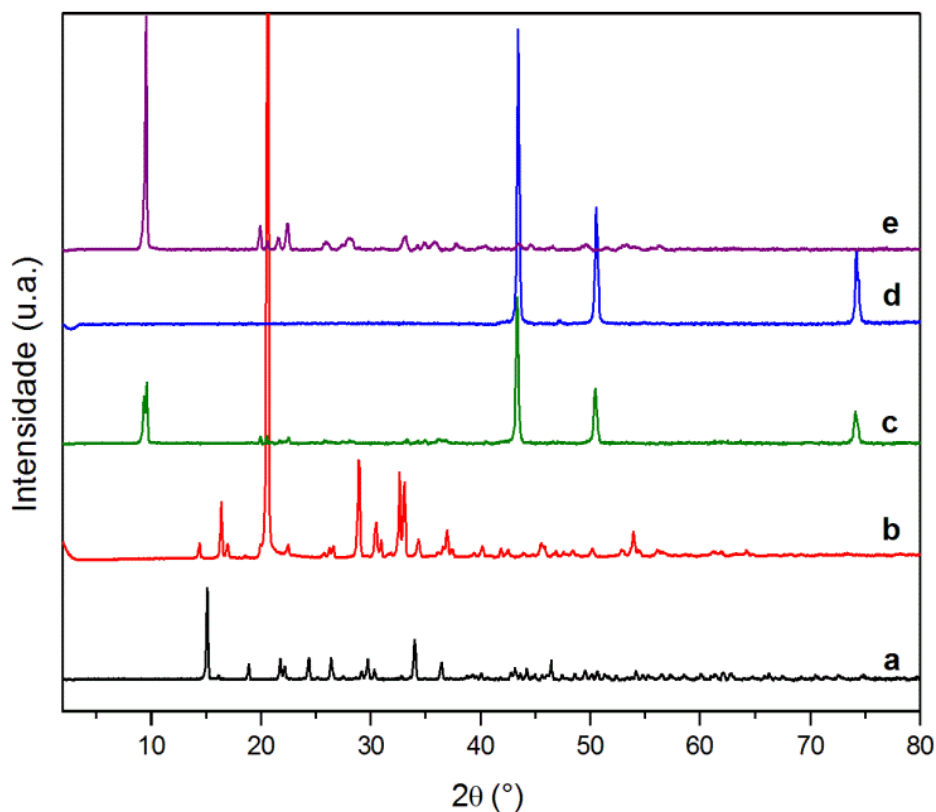


Figura 18. Difratogramas obtidos dos reagentes e produtos da síntese solvotérmica entre nitrato de cobre(II) e L-alanina: (a) L-alanina comercial, (b) $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, (c) sólido obtido após a filtração da suspensão de síntese, (d) sólido vermelho insolúvel em água (Cu^0 sólido), (e) sólido azul solúvel em água, $\text{Cu}(\text{ala})_2$.

A partir da análise de raios X dos reagentes (difratogramas *a* e *b*, Figura 18) e produtos (Figura 18, difratogramas *c*, *d* e *e*) pode-se inferir primeiramente que houve reação química entre L-alanina e $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, visto que os perfis de difração dos produtos são diferentes dos perfis dos reagentes. Também pode-se afirmar que os produtos não estão contaminados com resquícios dos reagentes de partida, uma vez que não são observados picos de difração referentes ao sal de cobre e ao aminoácido nos produtos.

Ao comparar os perfis de difração dos produtos, percebe-se que o difratograma do produto bruto de síntese (linha *c*) contém picos em posições semelhantes aos observados nos difratogramas *d* e *e*, sugerindo ser uma soma das duas linhas. Isso indica a obtenção de dois produtos distintos provenientes da purificação do sólido roxo (difratograma *c*) por meio de lavagem com água. A análise do difratograma *d* indica que o sólido vermelho insolúvel é cobre metálico [139], com as difrações características

Capítulo I. Complexos Cu(II) aminoácidos na formação de ligações C–C

referentes aos planos cristalográficos (111), (200) e (220) indicados pelos picos a 43,4 °, 50,4 ° e 74,1 ° respectivamente e devidamente indexados [140]. O cobre metálico claramente foi produzido a partir de um processo de redução-oxidação, uma vez que o metal no sal precursor possuía estado de oxidação 2+. A redução do sal de cobre será discutida mais adiante.

A obtenção de cobre metálico foi confirmada por análise elementar (CHN), sendo obtidos teores nulos de C, H e N e também por análise termogravimétrica (TG, Figura 19), onde o material apresentou um ganho total de massa de 21,95%, de 200 até 650 °C aproximadamente. Essa variação positiva de massa está de acordo com a oxidação de Cu a CuO, já que as análises foram realizadas sob fluxo de ar sintético – a massa molar do óxido de cobre (79,54 g mol⁻¹) é 20,1% maior que a massa atômica do cobre metálico (63,54 g mol⁻¹). O cobre metálico foi sintetizado com 71% de rendimento em meio solvotérmico, sendo o produto majoritário dessa reação.

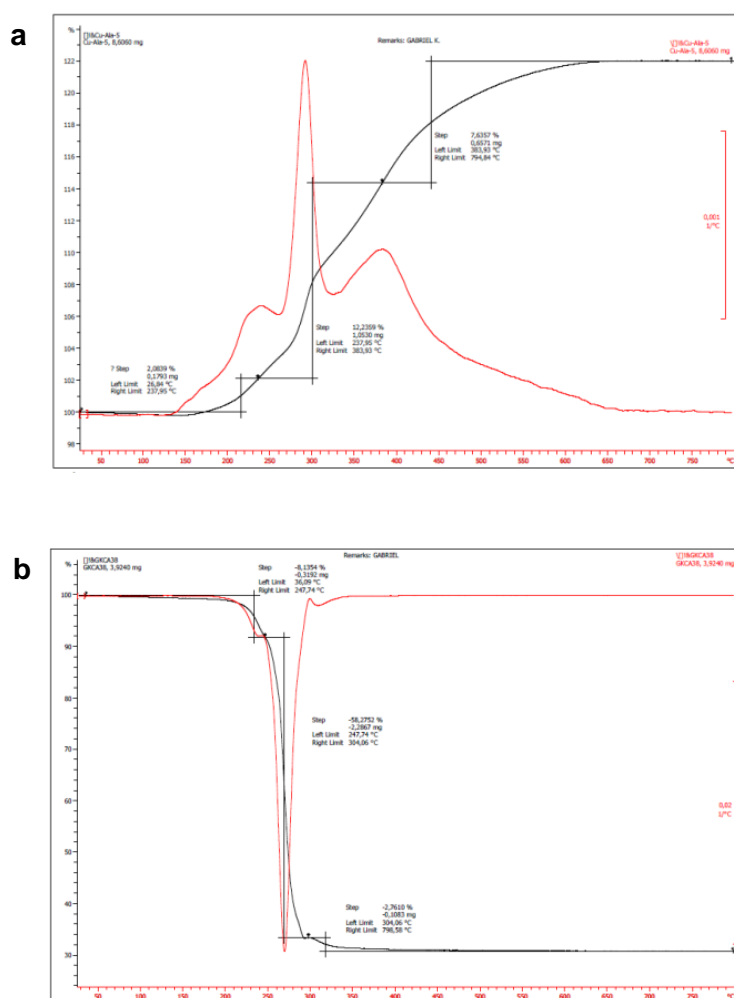


Figura 19. Análise termogravimétrica de: (a) cobre metálico e (b) composto Cu(ala)₂

O sólido azul violáceo (solúvel em água e insolúvel em DMF, solvente de síntese, proveniente da lavagem do produto bruto de síntese - Figura 18e) foi obtido com 23% de rendimento, após sua separação da solução de reação e de sua purificação a partir da lavagem do produto bruto que continha a mistura de Cu^0 + sólido azul.

Os dados obtidos a partir da análise elementar, absorção atômica e análise térmica (Tabela 4) sugerem que na solução referente ao composto azul houve a formação de um composto contendo uma unidade de cobre e duas unidades de alanina.

Os teores experimentais obtidos para cobre, carbono, hidrogênio e nitrogênio estão de acordo com a proposta de estequiometria para o composto, de fórmula molecular $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{CuN}_2\text{O}_4$ e massa molar de 239 g mol^{-1} (Tabela 4), com discrepância de até 1% entre os valores calculados e experimentais para carbono e nitrogênio e de 5% para hidrogênio. O teor de cobre obtido por ICP na amostra também convergiu bastante ao calculado para um composto de estequiometria 1 Cu : 2 alanina. A perda mássica observada na análise termogravimétrica é consistente com a proposta composicional obtida, referindo-se à combustão do composto $\text{Cu}(\text{ala})_2$, levando ao CuO (redução de 69% da massa original, figura não apresentada).

Tabela 4. Composição química do composto $\text{Cu}(\text{ala})_2$ obtida por análise elementar. Valores apresentados em termos de razão mássica. Para o cálculo de teor de cobre são apresentados os valores obtidos por ICP e TG.

Elemento	C (%)	H (%)	N (%)	Cu (%)
Teórico	30,06	5,05	11,69	26,51
Experimental	30,39	5,32	11,57	27,80 ^a / 24,62 ^b

^aValor obtido por ICP; ^bvalor obtido por TG.

Como não foram obtidos monocristais de qualidade desejável para resolução estrutural, foram realizadas análises complementares para identificação da natureza do composto azul obtido. A estequiometria obtida de 1 Cu : 2 alanina exclui a possibilidade do composto apresentar 3 unidades de alanina por centro metálico, como ocorre para os complexos de aminoácidos com cobalto(II) [126]. Porém, não esclarece se o composto é mononuclear, $\text{Cu}(\text{ala})_2$, ou de maior nuclearidade, como o já detectado $\text{Cu}_2(\text{ala})_4$, onde os centros de cobre interagem com um tetrâmero de L-alanina que está estruturado via ligações de hidrogênio [141]. Para sanar a dúvida da identidade do composto e do modo de interação entre o cobre e as moléculas de aminoácido, lançou-se mão da espectroscopia eletrônica.

O espectro eletrônico na região do ultravioleta e visível (UVVIS) da solução aquosa do complexo $\text{Cu}(\text{ala})_2$ sugere, por análise comparativa, não apenas a sua

obtenção, como também o ambiente de coordenação ao redor do íon metálico (Figura 20). Ao comparar o perfil espectroscópico do íon Cu(II) em água com o do complexo pode-se observar um deslocamento hipsocrômico (para regiões de maior energia) da banda de absorção característica de transições eletrônicas d-d do metal [142,143]. A banda acima de 800 nm para o aquocomplexo é deslocada para aproximadamente 628 nm no composto obtido. Esse deslocamento indica que houve substituição de ligantes aquo da esfera de coordenação do Cu(II) por ligantes de campo mais forte, provavelmente os aminoácidos. De fato, o perfil espectral se assemelha muito ao do complexo Cu(ala)₂ já descrito [144], onde duas moléculas de alanina estão ligadas ao centro de Cu(II) pelo átomo de nitrogênio do grupo amino e por um átomo de oxigênio do carboxilato, em *trans* (inserção na Figura 20). O deslocamento hipsocrômico dessa banda é típico da coordenação de átomos de nitrogênio ao centro de Cu(II) e o comprimento de onda está de acordo com o descrito para complexos com átomos doadores N₂O₂ na região equatorial do metal [144]. A coordenação dos ligantes pelos grupos amino e carboxilato monodentado é mais favorável termodinamicamente do que se ocorresse apenas pelos carboxilato de maneira bidentada, o que formaria anéis quelatos de 4 membros, menos estáveis que os de 5 membros [145,146].

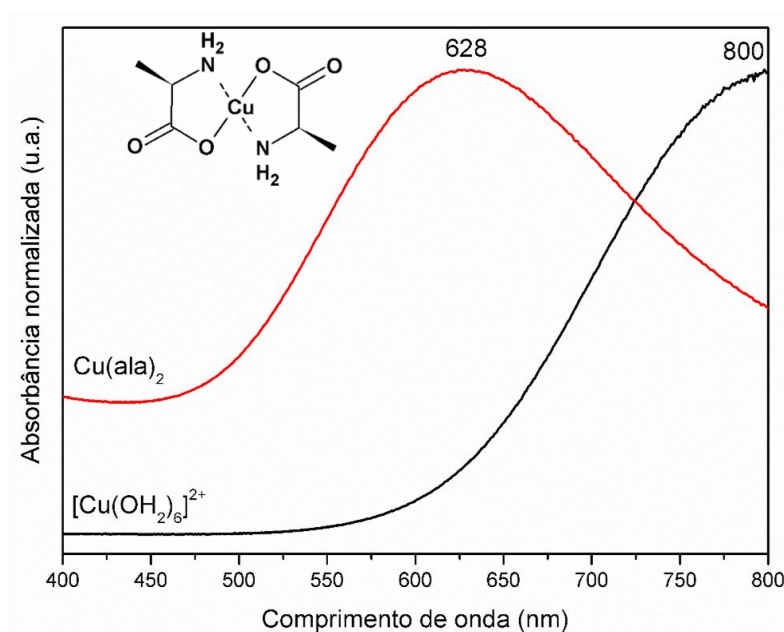


Figura 20. Análise de UVVIS de soluções aquosas de nitrato de cobre(II) e do complexo Cu(ala)₂ – absorbâncias normalizadas.

A análise do espectro vibracional (IVTF) do composto Cu(ala)₂ e sua comparação com o espectro da L-alanina reforçam a ideia de coordenação do aminoácido pelos grupos carboxilato e amino (Figura 21). A Tabela 5 traz as principais bandas vibracionais

referentes tanto ao ligante livre quanto ao complexo formado, assim como suas atribuições tentativas a partir de comparação com a literatura [147,148]. Pode-se perceber um perfil semelhante entre os dois espectros, mas com alterações significativas nas bandas referentes aos modos vibracionais dos grupos -NH_2 e -CO_2^- [126,147–149]. Os conjuntos de bandas referentes aos estiramentos (ν), deformações angulares no plano (δ), rotações (*rocking*, ρ) e balanços (*wagging*, ω) fora do plano, que no ligante L-alanina se mostravam como bandas estreitas, no complexo Cu(ala)_2 aparecem como bandas duplicadas, denotando tanto a uma simetria como graus de liberdade e modos vibracionais diferentes, o que sugere a formação do complexo com Cu(II) por meio da coordenação via átomos de N e O (Tabela 5).

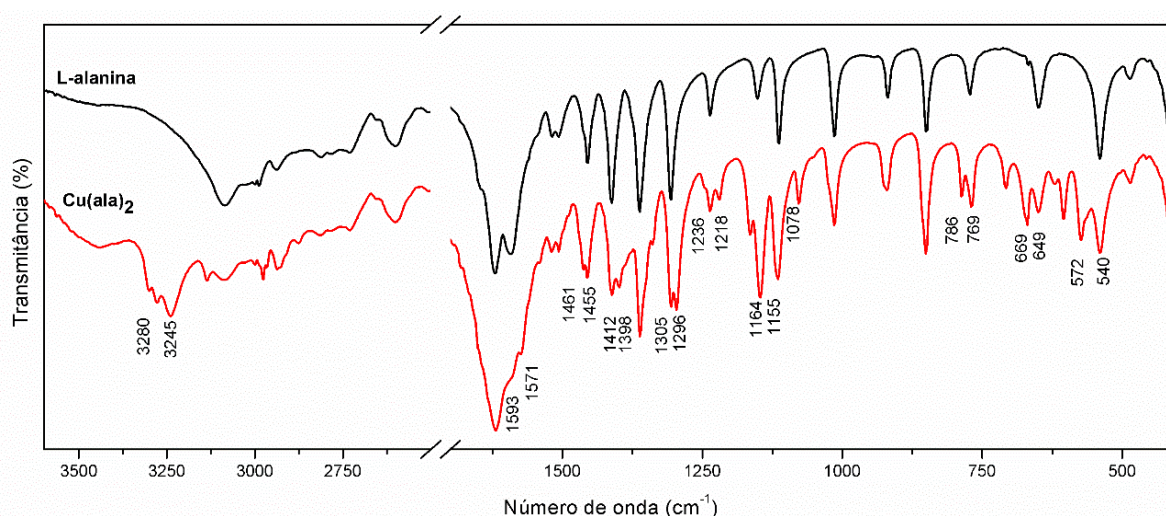


Figura 21. Espectros vibracionais na região do infravermelho em pastilha de KBr para o aminoácido L-alanina (linha preta) e o composto Cu(ala)_2 (linha vermelha), com as principais bandas assinaladas na figura.

É possível confirmar a natureza do modo de coordenação do grupo carboxilato ao centro metálico em compostos de coordenação a partir do cálculo da diferença entre os números de onda correspondentes aos modos vibracionais de estiramento antissimétrico, $\nu_a(\text{CO}_2^-)$, e simétrico, $\nu_s(\text{CO}_2^-)$, do grupo carboxilato, proposto por Deacon e Philips [150]. Ao determinar a diferença entre as frequências vibracionais dos dois modos para o composto Cu(ala)_2 (Tabela 5), obtém-se o valor de 222 cm^{-1} ($1620\text{ cm}^{-1} - 1398\text{ cm}^{-1} = 222\text{ cm}^{-1}$), condizente com o carboxilato monodentado coordenado ao centro de Cu(II), como proposto.

Tabela 5. Atribuições tentativas dos modos vibracionais obtidos por IVTF para os compostos L-alanina e Cu(ala)₂ [126,147–149].

Atribuição tentativa	Frequência vibracional (cm ⁻¹)	
	L-alanina	Cu(ala) ₂
$\nu(\text{NH}_3^+)$, $\nu(\text{C-H})$, $\nu(\text{CH}_3)$	3600-2400	3600-2400
$\nu(\text{N-H})$		3280, 3245
$\nu_a(\text{CO}_2^-)$, $\delta(\text{NH}_3^+)$	1648, 1620, 1593, 1519, 1506	1620, 1593, 1571, 1519, 1506
$\delta(\text{CH}_3)$	1455	1461, 1455
$\nu_s(\text{CO}_2^-)$, $\delta(\text{CH}_3)$, $\delta(\text{NCH})$	1412	1412, 1398
$\nu(\text{C-C})$, $\delta(\text{CH}_3)$, $\delta(\text{NCH})$	1363	1361
$\delta(\text{CCH})$	1307	1305, 1296
$\rho(\text{NH}_3^+)$	1236	1236, 1218
$\rho(\text{NH}_3^+)$, $\delta(\text{CCH})$	1152	1164, 1155
$\rho(\text{CH}_3)$, $\nu(\text{C-N})$	1114	1116
$\nu(\text{C-N})$		1078
$\delta(\text{CCH})$, $\rho(\text{CH}_3)$, $\rho(\text{NH}_3^+)$, $\nu(\text{C-CH}_3)$	1012	1014
$\nu(\text{C-N})$, $\nu(\text{CCC})$	918	921
$\omega(\text{CO}_2^-)$	771	786, 769
$\rho(\text{CH}_3)$, $\rho(\text{NH}_3^+)$, $\delta(\text{CO}_2^-)$	649	669, 649
$\delta(\text{CCO})$, $\nu(\text{C-N})$	540	572, 540

De acordo com a estrutura cristalina descrita por Dijkstra [146] foi possível simular o padrão de difração de raios X de pó teórico para o complexo Cu(ala)₂ com o auxílio do *software* de acesso aberto Mercury 3.9[®]. Uma vez que não foi possível obter monocristais adequados para resolução estrutural, a comparação entre o difratograma obtido experimentalmente e o simulado a partir dos dados cristalográficos já descritos na literatura (Figura 22) [146] se mostrou de extrema importância na elucidação estrutural. De fato, confirmou-se a obtenção do complexo Cu(ala)₂, com as características já descritas, sendo composto por um centro de Cu(II) ligado a duas moléculas de L-alanina pelos grupos amino e carboxilato monodentado na forma do isômero *trans*. O complexo gerado apresenta geometria pseudo octaédrica [144], pois em estado sólido os centros de cobre(II) estão ligados axialmente ao átomo de oxigênio livre do grupo carboxilato de outra unidade do complexo, formando um composto estruturado [145]. Em solução, moléculas de solvente podem ocupar as posições axiais, completando a esfera de coordenação do complexo de microssimetria D_{2h}.

Na comparação entre os difratogramas simulado e experimental é possível observar a presença dos picos referentes aos planos de difração (100), (011) e (111) referentes a uma cristalização no grupo espacial $P2_1$ e dimensões de cela unitária $a = 9,240$, $b = 5,050$ e $c = 9,590$ Å, o que comprova a obtenção do complexo $\text{Cu}(\text{ala})_2$.

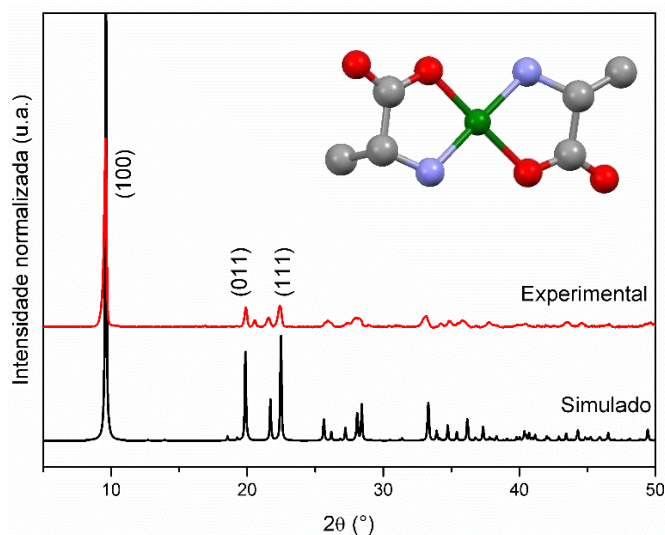


Figura 22. Difratograma obtido para a amostra $\text{Cu}(\text{ala})_2$ e simulado para o complexo baseado na estrutura gerada no programa Mercury 3.9® (inserção) a partir de dados cristalográficos já reportados [146]. C = cinza; O = vermelho; N = azul; Cu = verde e átomos de hidrogênio omitidos.

Frente à possibilidade de obtenção de isômeros *cis* e *trans* para os complexos cobre(II) aminoácidos $\text{Cu}(\text{ala})_2$ e $\text{Cu}(\text{phe})_2$ (Figura 23), foi realizada a análise comparativa dos difratogramas de raios X de pó simulados para ambos os isômeros. A obtenção dos complexos já foi relatada na literatura [146,151–153] e sabe-se que enquanto o isômero *trans* cristaliza no sistema monoclínico, grupo espacial $P2_1$ o isômero *cis* cristaliza no sistema ortorrômbico, grupo espacial $P2_12_12_1$.

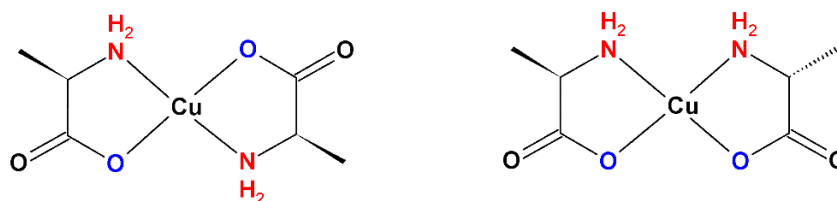


Figura 23. Estrutura dos isômeros do complexo $\text{Cu}(\text{ala})_2$: *trans* (esquerda) e *cis* (direita).

A diferença no modo de cristalização entre ambos os isômeros se deve principalmente à coordenação axial do átomo de oxigênio não ligado do grupo carboxilato

de uma unidade de complexo ao centro de Cu(II) de outro complexo, formando o polímero de coordenação [153].

A partir dos dados cristalográficos já relatados tanto para o isômero *trans* [146] quanto para o *cis* [152] foi possível simular os difratogramas de raios X de pó para ambos – com o auxílio do *software* de acesso aberto Mercury 3.9® – podendo analisar os padrões de difração (Figura 24). Essa análise mostra-se eficaz na comparação entre os isômeros e principalmente na detecção de uma possível contaminação de um dos complexos dentre os produtos de síntese. O isômero *cis* apresenta mais planos de difração, com destaque para a região entre 10 e 20 ° onde se observam os picos referentes aos planos de difração (110), (101), (011) e (111), ausentes no difratograma do isômero *trans* (Figura 24).

Ao comparar ambos os difratogramas simulados (Figura 24) com o obtido para o complexo Cu(ala)₂ sintetizado nesse trabalho (Figura 22) é possível determinar que apenas o isômero *trans* foi obtido, sem contaminação com o *cis*, devido ausência dos picos entre 10 e 20 °, característicos do composto *cis*-[Cu(ala)₂], não deixando dúvidas a respeito da configuração do complexo.

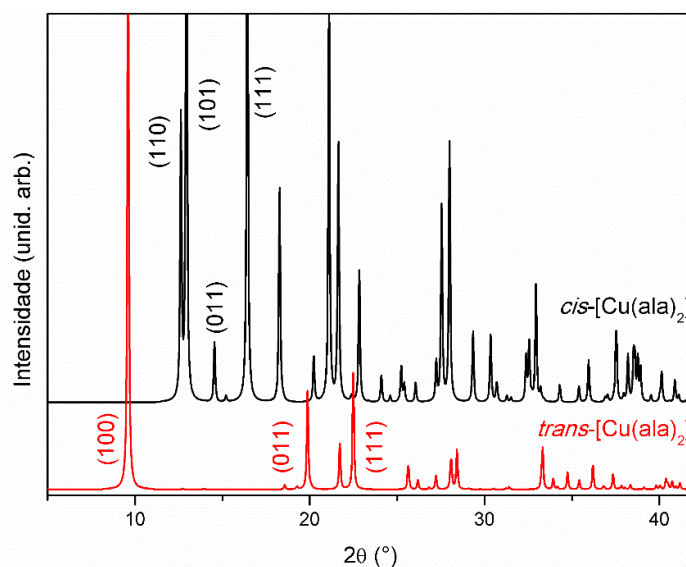


Figura 24. Difratogramas de raios X de pó simulados para os isômeros *cis* (linha preta) e *trans* (linha vermelha) do complexo Cu(ala)₂, a partir dos dados cristalográficos já reportados [146,152].

Devido ao baixo rendimento observado para formação do complexo Cu(ala)₂ (23%) e alto teor de cobre metálico (71%) na síntese em meio solvotérmico a 120 °C, outras condições foram testadas.

Realizou-se inicialmente um estudo cinético da síntese solvotérmica a 120 °C, a fim de se investigar a distribuição de produtos já nas primeiras horas de reação.

Observou-se inicialmente que nessa temperatura não foi possível isolar maior quantidade de $\text{Cu}(\text{ala})_2$, já que desde a primeira hora de reação obteve-se a mesma proporção entre $\text{Cu}^0/\text{Cu}(\text{ala})_2$ que a obtida em 6 dias (Figura 25a). Reduzindo-se a temperatura do sistema para 90 °C observou-se um aumento no rendimento para a formação do complexo e diminuição da quantidade de cobre metálico formado (Figura 25b). Durante os três primeiros dias de reação a 90 °C houve um aumento significativo de rendimento tanto para a síntese de $\text{Cu}(\text{ala})_2$ como para cobre metálico, culminando em uma relação ótima $\text{Cu}(\text{ala})_2/\text{Cu}^0$ de 3 : 1 no terceiro dia. Após esse período a situação se inverteu, observando-se um decréscimo contínuo na formação de $\text{Cu}(\text{ala})_2$, seguido do aumento no rendimento de Cu^0 até atingir o máximo de 70% em oito dias.

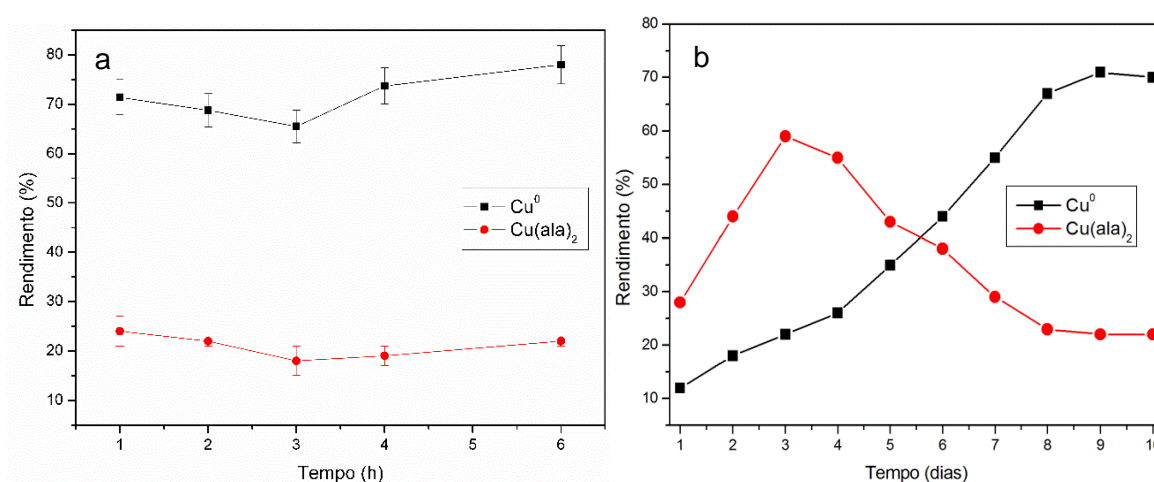


Figura 25. Rendimentos obtidos na síntese solvotérmica entre $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ e L-alanina, no solvente DMF, para os produtos $\text{Cu}(\text{ala})_2$ e Cu^0 em função do tempo de reação a: (a) 120 °C e (b) 90 °C.

O acompanhamento cinético da reação solvotérmica entre Cu(II) e L-alanina em diferentes temperaturas indica que a redução de íons Cu(II) do sal a Cu^0 é inicialmente governada por fatores termodinâmicos, uma vez que após 1 h, a 120 °C (Figura 25a), o produto Cu^0 já pode ser obtido com 70 % de rendimento – valor que se mantém após 6 dias de reação. A hipótese de redução do cobre(II) por moléculas de aminoácido foi confirmada pela análise da solução de reação em CG-EM. Detectou-se, já na primeira hora de reação, a presença do ácido 2-iminopropiônico ($m/z = 42$), produto de oxidação da alanina ($m/z = 44$ – ambos os íons moleculares gerados da descarboxilação dos ácidos), indicando que o grupo amino da alanina atua como agente redutor (Figura 26).

A distribuição de produtos a 90 °C (Figura 25b) apresenta um perfil de reações consecutivas, onde o consumo do $\text{Cu}(\text{ala})_2$ obtido nos 3 primeiros dias leva ao aumento da formação de Cu^0 . Dessa maneira o complexo pode ser encarado como um

intermediário no processo de formação de cobre metálico (Figura 26). Para confirmar esse comportamento, uma dispersão de Cu(ala)_2 em DMF foi mantida sob condições solvotérmicas a 120 °C por 48 h. Ao final desse período não havia presença do complexo no meio de reação, apenas Cu^0 , com uma conversão superior a 99%. Assim, confirmou-se a hipótese de Cu(ala)_2 sofrer decomposição no meio de reação, gerando o iminoácido (produto de oxidação) e cobre metálico (espécie reduzida), sendo importante regular as condições sintéticas para aumentar a seletividade para sua formação e diminuir a conversão a cobre metálico, a impureza do sistema.

Visto que com a diminuição da temperatura em meio solvotérmico houve uma melhora na obtenção de Cu(ala)_2 nos primeiros dias, ajustes necessários na temperatura, tempo e meio de reação são imprescindíveis na tentativa de diminuir a contaminação com Cu^0 no produto.

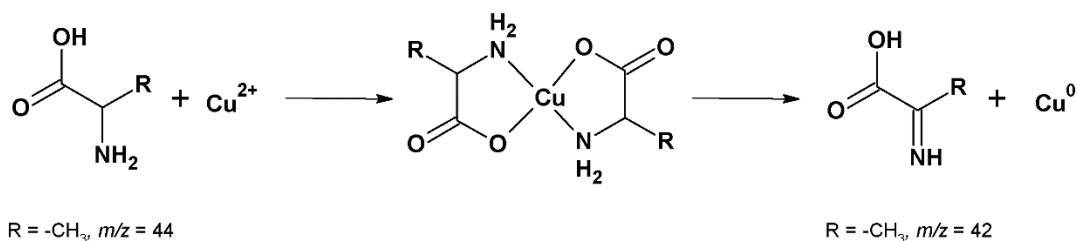


Figura 26. Reação entre Cu(II) e aminoácido, gerando o complexo Cu(aminoácido)_2 , que sofre decomposição para gerar o iminoácido e o cobre metálico. $\text{R} = -\text{CH}_3$, alanina.

Ao empregar L-fenilalanina como ligante nas condições já descritas para a síntese do complexo Cu(ala)_2 , foram observadas as mesmas evidências, como a formação de cobre metálico e oxidação da fenilalanina a ácido 3-fenil-2-imino-propanoico. Porém, nesse caso, não foi possível separar os produtos, já que o complexo cobre-fenilalanina – Cu(phe)_2 – se mostrou insolúvel em solventes orgânicos e em água, não podendo estimar o grau de contaminação com Cu^0 na amostra Cu(phe)_2 .

Sendo assim, foram realizados testes à temperatura ambiente empregando tanto L-alanina e L-fenilalanina como ligantes e DMF ou água como solventes, sob agitação magnética e atmosfera aberta por 8 h. Tanto o uso de DMF quanto de água como solvente à temperatura ambiente resultou na formação direta dos complexos Cu(ala)_2 e Cu(phe)_2 , sem obtenção de Cu^0 entre os produtos de reação (Tabela 6). A obtenção seletiva dos complexos sem contaminação por Cu^0 foi confirmada por análise de DRXP, onde não foram observados os picos referentes aos planos de difração do cobre metálico, assim como por CHN e TG, onde as composições químicas calculadas foram condizentes com os resultados experimentais. O complexo Cu(ala)_2 foi sintetizado com um rendimento de 53% enquanto que o composto Cu(phe)_2 foi obtido com 59% de

rendimento em DMF. Em água os rendimentos de síntese apresentaram-se abaixo dos 40% e, além disso, para Cu(ala)₂ são necessárias etapas extras de precipitação e purificação, já que o composto é aquo solúvel, o que torna DMF um solvente mais atraente pois a purificação dos compostos é feita apenas por lavagem com solventes orgânicos, uma vez que os reagentes de partida são solúveis em DMF.

Tabela 6. Rendimento de síntese dos complexos Cu(ala)₂ e Cu(phe)₂ em água e em DMF a temperatura ambiente, sob agitação.

Solvente	Cu(ala) ₂	Cu(phe) ₂
Água	36 ± 2,2%	40 ± 1,3%
<i>N,N</i> -dimetilformamida	53 ± 3,8%	59 ± 4,1%

Os elevados rendimentos (quando comparados aos obtidos pela síntese solvotérmica) e a pureza dos compostos preparados em DMF se comparado a água, justificam a escolha desse método de síntese para os complexos cobre-aminoácidos. Todas as análises foram repetidas para o composto Cu(ala)₂ e confirmou-se que o complexo sintetizado por este método – reação entre Cu(NO₃)₂ e o aminoácido L-alanina ou L-fenilalanina (razão molar 1 : 2) em DMF, sob agitação magnética, à temperatura ambiente e atmosfera aberta por 8 h – em nada difere estruturalmente do obtido em meio solvotérmico, sendo escolhida essa metodologia para síntese dos complexos.

1.3.1.2. Composto contendo Cu(II) e L-fenilalanina

O composto Cu(phe)₂, assim como seu análogo com alanina, é um complexo mononuclear de cobre(II) contendo duas moléculas de ligantes, como confirmado por análise elementar, TG e absorção atômica (Tabela 7). Ele pode ser representado pela fórmula molecular C₁₈H₂₀CuN₂O₄, com massa molar igual a 392 g mol⁻¹.

Tabela 7. Composição química do composto Cu(phe)₂ obtida por análise elementar. Valores apresentados em termos de razão mássica. Para o cálculo de teor de cobre são apresentados os valores obtidos por ICP e TG.

Elemento	C (%)	H (%)	N (%)	Cu (%)
Teórico	55,16	5,14	7,15	16,21
Experimental	54,83	5,23	6,99	17,04 ^a / 16,39 ^b

^aValor obtido por absorção atômica; ^bvalor obtido por análise termogravimétrica.

Após as otimizações de síntese, o complexo foi obtido a temperatura ambiente, sob agitação magnética em 8 h de reação de uma solução contendo $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ e L-fenilalanina em DMF. O produto precipitou no meio de reação como um sólido azul violáceo e foi purificado por lavagem com DMF, água e acetona.

Monocristais aptos para resolução estrutural por difração de raios X foram obtidos a partir da técnica de difusão lenta entre soluções de L-fenilalanina e nitrato de cobre (II) [62]. Os cristais foram obtidos após 5 dias de difusão com o auxílio de trietilamina como base para desprotonar o aminoácido, facilitando sua complexação ao centro de Cu(II) (Figura 27).

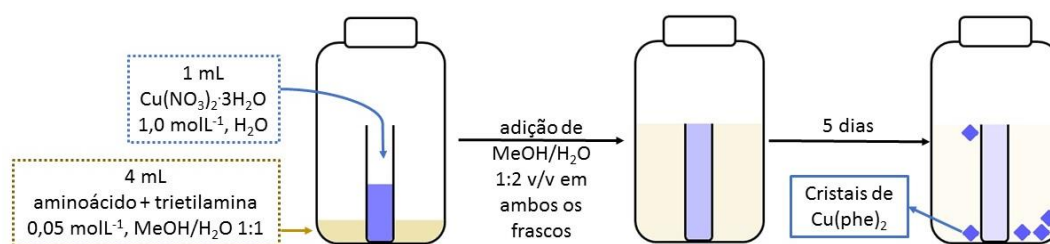


Figura 27. Esquema de difusão lenta entre solução aquosa de nitrato de cobre (II) e uma solução equimolar de metanol e água contendo L-fenilalanina e trietilamina para formação de monocristais.

A estrutura do complexo $\text{Cu}(\text{phe})_2$ foi resolvida e está de acordo com a já descrita na literatura [62,139]. A unidade de repetição do cristal consiste em um centro de cobre(II) ligado a duas unidades do ligante L-fenilalanina, por meio do átomo de nitrogênio do grupo amino e de um átomo de oxigênio do grupo carboxilato na forma monodentada (Figura 28a). O complexo cristaliza no sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1$, assim como seu análogo $\text{Cu}(\text{ala})_2$ (Tabela 8). O centro de Cu(II) está tetracoordenado, em uma geometria quadrado planar, com distâncias Cu–O/N na faixa de 1,953 a 2,002 Å (Tabela 9). Entretanto há contatos mais distantes entre o centro Cu(II) de um complexo e o átomo de oxigênio (não coordenado) do grupo carboxilato de outra unidade de complexo próxima, entre 2,584 e 2,688 Å, em ambos os lados do plano quadrado. Esta interação rende um padrão octaédrico de coordenação, com os ligantes axiais mais distantes que os equatoriais em relação ao centro metálico, caracterizando a distorção Jahn-Teller para o complexo de cobre(II). Essa coordenação axial de um átomo de oxigênio de um grupo de carboxilato de uma unidade de complexo ao centro de Cu(II) de um complexo vizinho permite a formação de um polímero de coordenação de camadas paralelas ao plano *a-b* (Figura 28b), tendo sua estrutura reforçada por ligações de hidrogênio adicionais (Tabela 10).

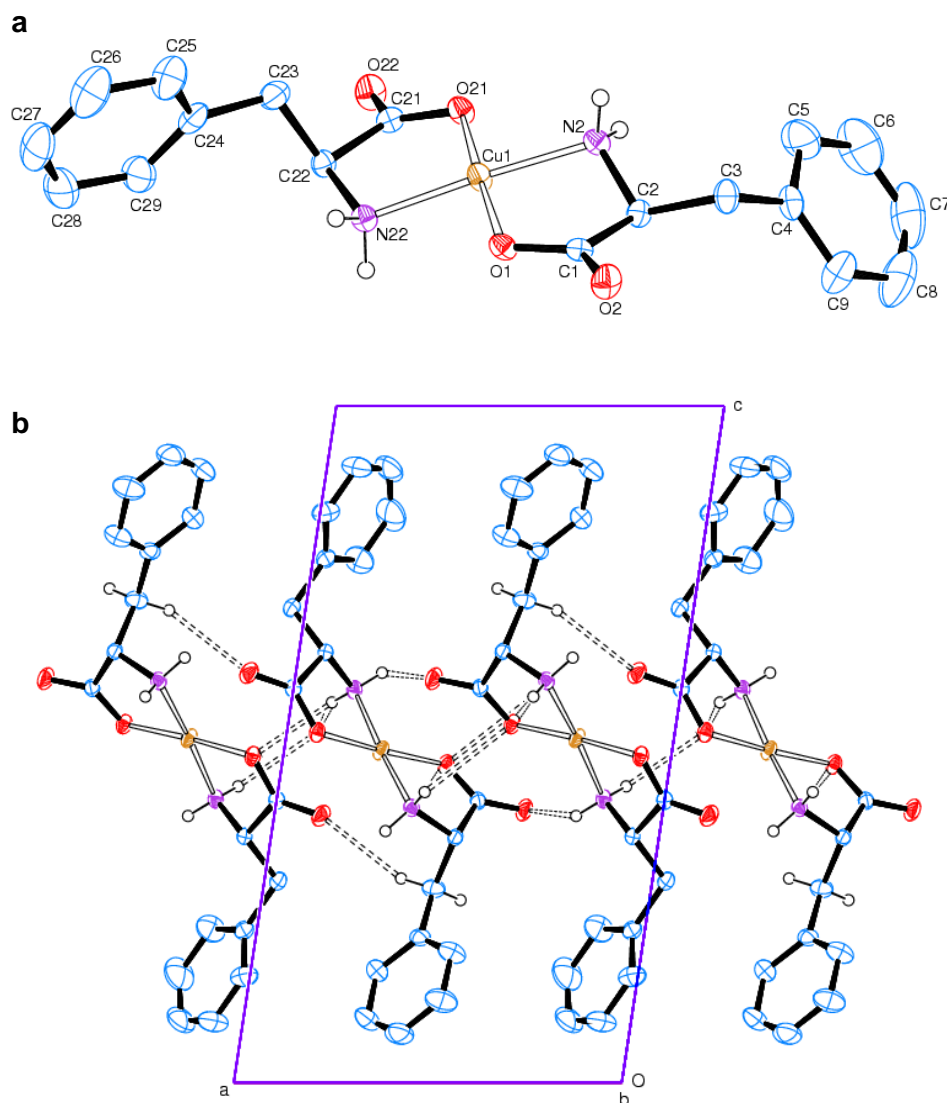


Figura 28. Representação ORTEP da estrutura do complexo Cu(phe)₂, com o esquema de numeração dos átomos. (a) Visão de uma molécula do complexo e (b) da cela unitária do cristal, evidenciando as ligações de hidrogênio (linha pontilhada) e a estruturação supramolecular que dá origem ao polímero de coordenação. Os elipsoides térmicos foram desenhados de forma a compreender 50% da densidade de probabilidade eletrônica. Esquema de cores: C = azul; H = branco; O = vermelho; N = roxo; Cu = amarelo.

Tabela 8. Informações sobre a coleta e o refinamento de dados da estrutura Cu(phe)₂.

	Cu(phe) ₂
Fórmula unitária	C ₁₈ H ₂₀ CuN ₂ O ₄
Massa molar (g mol ⁻¹)	391,90
Temperatura (K)	300(2)
Comprimento de onda, Mo K (Å)	0,71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁
Parâmetros reticulares	a = 9,5280(3) Å b = 5,2068(2) Å c = 16,7054(7) Å α = 90 ° β = 98,674(2) ° γ = 90 °
Volume da cela unitária (Å ³)	819,28(5)
Z	2
Densidade calculada (mg m ⁻³)	1,589
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	1,359
F(000)	406
Faixa de coleta de dados, θ (°)	3,026 a 27,50 °
Faixa de coleta de dados, hkl	-12 ≤ h ≤ 12 -6 ≤ k ≤ 6 -21 ≤ l ≤ 21
Reflexões coletadas / únicas	34366/3760 [R _(int) = 0,033]
Correção de absorção	Semi-empírico
Máximo e mínimo de transmissão	0,7459 e 0,6884
Método de refinamento	Mínimos-quadrados / Matriz completa em F ²
Dados / restrições / parâmetros	3760 / 1 / 246
Goodness-of-fit (F ²)	1,092
Índice R' final [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0,022, wR ₂ = 0,056
Índice R' (todos os dados)	R ₁ = 0,024, wR ₂ = 0,057

Tabela 9. Parâmetros geométricos selecionados para Cu(phe)₂.

<i>Distâncias selecionadas envolvendo o átomo metálico (Å)</i>	
Cu1—O21	1,9526(16)
Cu1—O1	1,9565(16)
Cu1—N2	1,986(2)
Cu1—N22	2,002(2)
Cu1—O2' (axial)	2,584(2)
Cu1—O22' (axial)	2,688(5)
<i>Ângulos de ligação selecionados em torno do átomo metálico (°)</i>	
O21—Cu1—O1	176,91(7)
O21—Cu1—N2	94,65(8)
O1—Cu1—N2	83,80(7)
O21—Cu1—N22	84,70(7)
O1—Cu1—N22	96,64(8)
N2—Cu1—N22	175,75(9)
C2—N2—Cu1	105,24(14)
C1—O1—Cu1	114,27(15)
C22—N22—Cu1	108,75(15)
C21—O21—Cu1	115,07(15)

Tabela 10. Dados geométricos selecionados para o composto Cu(phe)₂ referentes às ligações de hidrogênio. Distâncias (d) em Å e ângulos (<) em °.

D—H...A	d(D—H)	d(H...A)	d(D...A)	< (DHA)
N2—H2a...O22	0,89	2,45	3,174(3)	138,4
N2—H2b...O1	0,89	2,48	3,273(3)	149,0
N2—H2b...O1	0,89	2,36	2,997(2)	128,5
N22—H22a...O21	0,89	2,34	3,209(3)	167,0
C23—H23a...O2	0,97	2,60	3,512(3)	156,7

D: átomo doador de ligação de hidrogênio; A: átomo aceptor de ligação de hidrogênio.

O difratograma de raios X de pó obtido para o sólido Cu(phe)₂, sintetizado sob agitação em DMF da mistura entre Cu(NO₃)₂ e L-fenilalanina a temperatura ambiente, apresentou o mesmo padrão de difração para o difratograma simulado a partir dos dados cristalográficos obtidos (Figura 29). Podem ser identificados os picos referentes à família de planos (*h*00), além dos planos de difração (011) e (111), todos relacionados a planos

de difração observados em amostras pertencentes ao grupo espacial $P2_1$, assim como para o composto $\text{Cu}(\text{ala})_2$ (Figura 22) [139,145,146]. Os planos (100), (011) e (111), identificados nos difratogramas de ambos os complexos, apresentam-se deslocados para menores valores de 2θ para $\text{Cu}(\text{phe})_2$ quando comparado a $\text{Cu}(\text{ala})_2$. Como ambos cristalizam no sistema monoclinico e pertencem ao mesmo grupo espacial, já esperava-se obter o mesmo perfil de difração; as maiores dimensões de cela unitária causadas pelo grupo fenila na cadeia lateral da fenilalanina [139] levam a menores ângulos de difração pois, segundo a lei de Bragg [154], quanto maior a distância entre os planos de difração, menor o ângulo que os raios X serão difratados (Equação 1, onde n = número de planos de difração, λ = comprimento de onda da radiação incidente, d = distância entre os planos de difração e θ = ângulo de reflexão).

$$n \cdot \lambda = 2 \cdot d \cdot \sin \theta$$

Equação 1

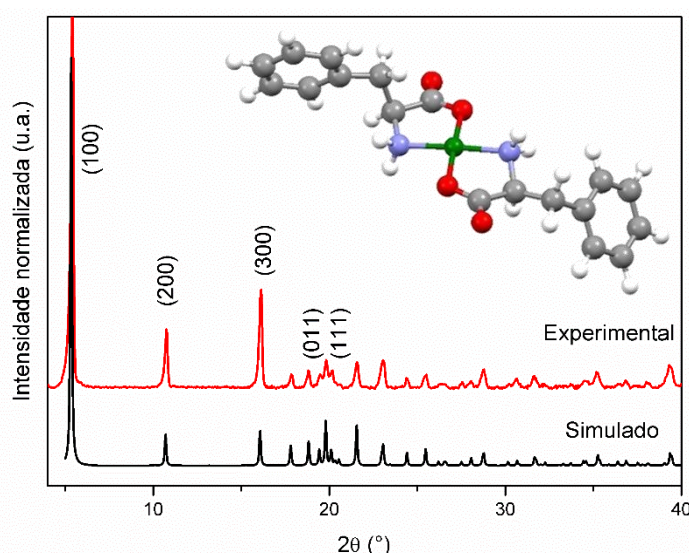


Figura 29. Difratograma de raios X de pó obtido para a amostra $\text{Cu}(\text{phe})_2$ e simulado para o complexo baseado na estrutura gerada no programa Mercury (inserção) a partir de dados cristalográficos. Esquema de cores para os átomos: C = cinza; H = branco; O = vermelho; N = azul; Cu = verde.

A formação do polímero de coordenação via ligação axial do cobre à outra unidade de complexo, auxiliada pelas ligações de hidrogênio pode explicar a insolubilidade do $\text{Cu}(\text{phe})_2$ tanto em água como em solventes orgânicos. Seu análogo $\text{Cu}(\text{ala})_2$ mostrou-se solúvel apenas em água, o que pode ser explicado pelo baixo impedimento estérico causado pela cadeia lateral do aminoácido, uma metila no caso da alanina. Isso permite que moléculas de solvente interajam mais facilmente com o complexo, quebrando possíveis ligações de hidrogênio e interações $\text{Cu} \cdots \text{O}$ presentes em

estado sólido. No caso de $\text{Cu}(\text{phe})_2$, a cadeia lateral – uma benzila – estaria impedindo a solvatação em estado sólido, tanto por efeito estérico como por hidrofobicidade, o que auxiliaria na manutenção da estrutura do polímero de coordenação em contato com solventes como água [155,156].

As análises espectroscópicas de UVVIS e IVTF para o complexo $\text{Cu}(\text{phe})_2$ mostraram resultados similares aos observados para o complexo $\text{Cu}(\text{ala})_2$ e foram condizentes com a estrutura obtida.

O espectro eletrônico do sólido $\text{Cu}(\text{phe})_2$ no modo de reflectância difusa (Figura 30) apresenta uma banda na região de 550 nm, referente a transições de elétrons d do metal [142,143]. O deslocamento hipsocrômico dessa banda, de 820 nm na espécie $[\text{Cu}(\text{OH}_2)_6]^{2+}$ para 550 nm no complexo $\text{Cu}(\text{phe})_2$ está de acordo com a troca de dois ligantes O -doadores por dois ligantes N -doadores (provenientes do grupo amino), que acabam aumentando a energia da transição [157]. Considerando uma microsimetria D_{2h} para $\text{Cu}(\text{phe})_2$, pode-se atribuir a banda em 550 nm a uma transição entre os estados ${}^2B_{2g}; {}^2B_{3g} \leftarrow {}^2A_g (d_{xz}, yz \leftarrow d_{x^2-y^2})$ do complexo [158–160].

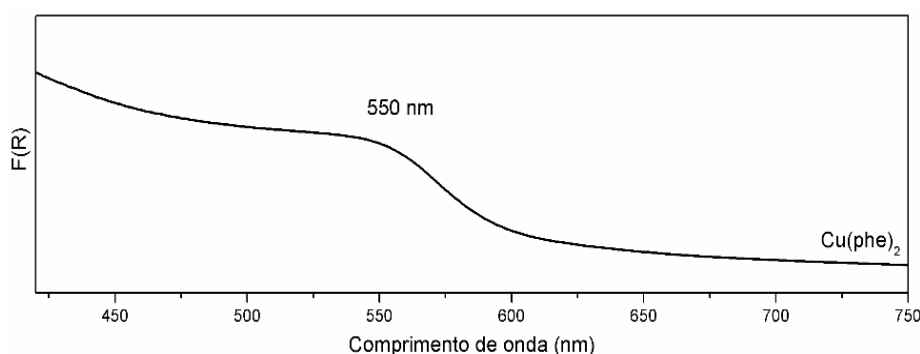


Figura 30. Espectro eletrônico no modo de reflectância difusa para a amostra $\text{Cu}(\text{phe})_2$.

O espectro vibracional na região do infravermelho para o composto $\text{Cu}(\text{phe})_2$ se assemelha ao obtido para o aminoácido livre L-fenilalanina (Figura 31), com as bandas características e mais significativas indicadas na figura. As atribuições tentativas dos modos vibracionais correspondentes às bandas do $\text{Cu}(\text{phe})_2$ (Tabela 11) [148,161,162] indicam que os grupos amino e carboxilato do aminoácido estão envolvidos em novos ambientes químicos, uma vez que suas frequências vibracionais são diferentes, do ligante ao complexo [148,161]. Em todo o espectro, o comportamento se assemelha ao observado para $\text{Cu}(\text{ala})_2$ (Figura 21), com as principais alterações marcadas nas bandas referentes aos modos vibracionais atribuídos aos grupos amino e carboxilato, corroborando à coordenação do aminoácido por estes grupos ao centro de $\text{Cu}(\text{II})$. Vale destacar a presença das bandas referentes aos estiramentos das ligações Cu-N e Cu-O

no espectro do complexo $\text{Cu}(\text{phe})_2$ (Figura 31), em menores valores de frequência (404 e 557 cm^{-1}), indicando a coordenação do aminoácido ao centro de Cu(II).

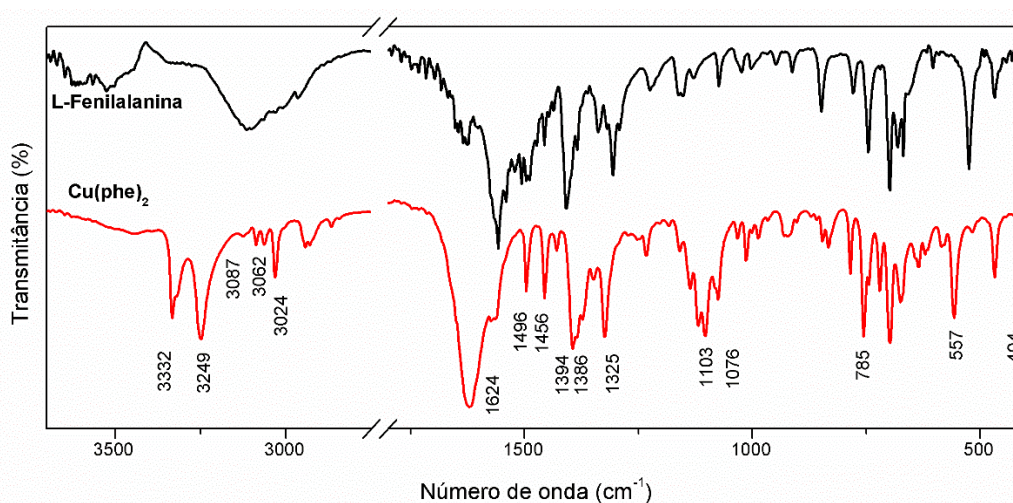


Figura 31. Espectros vibracionais na região do infravermelho em pastilha de KBr para o aminoácido L-fenilalanina (linha preta) e o composto $\text{Cu}(\text{phe})_2$ (linha vermelha), com as principais bandas assinaladas na figura.

Tabela 11. Atribuições tentativas dos modos vibracionais obtidos por IVTF para os compostos L-fenilalanina e $\text{Cu}(\text{phe})_2$ [148,161,162].

Atribuição tentativa	Frequência vibracional (cm^{-1})	
	L-fenilalanina	$\text{Cu}(\text{phe})_2$
$\nu(\text{N-H})$	3116	3332, 3249
$\nu(\text{NH}_2)$		3087
$\nu(\text{NH}_2)$, $\nu(\text{C-H})$		3024
$\nu_a(\text{CO}_2^-)$, $\delta(\text{NH}_2)$	1558	1624
$\delta(\text{NH}_2)$		1496
$\delta(\text{CH}_2)$		1456
$\nu_s(\text{CO}_2^-)$	1407	1394, 1386
$\omega(\text{CH}_2)$, $\nu(\text{C-CO}_2)$	1305	1325
$\omega(\text{NH}_2)$, $\nu(\text{C-CO}_2)$	1130	1103
$\nu(\text{C-N})$	1022	1076
$\rho(\text{CO}_2)$, $\rho(\text{NH}_2)$	744	785
$\nu(\text{Cu-N})$		557
$\nu(\text{Cu-N})$, $\omega(\text{CO}_2)$	—	404

Ao determinar a diferença entre os modos vibracionais de estiramento antissimétrico ($\nu_a(\text{CO}_2^-) = 1624\text{ cm}^{-1}$) e simétrico ($\nu_s(\text{CO}_2^-) = 1394\text{ cm}^{-1}$) para o grupo

carboxilato no composto $\text{Cu}(\text{phe})_2$ (Tabela 11), obtém-se o valor de $\Delta = 230 \text{ cm}^{-1}$, condizente com o modo de coordenação monodentado do carboxilato ao centro de Cu(II) na unidade molecular [150].

I.3.2. Estudo da atividade catalítica dos complexos $\text{Cu}(\text{ala})_2$ e $\text{Cu}(\text{phe})_2$

Os complexos $\text{Cu}(\text{ala})_2$ e $\text{Cu}(\text{phe})_2$, obtidos da reação entre Cu(II) e aminoácidos, após purificados e caracterizados foram testados como catalisadores em diferentes tipos de reações orgânicas dependentes de sítios ácidos ou básicos, visando a proteção de grupos reativos ou a formação de ligações C–C. Dessa forma foram realizados testes que exploraram a acidez, tanto de Lewis como de Brønsted, a basicidade e também a quiralidade inerente dos aminoácidos que constituem os complexos.

I.3.2.1. Reações catalisadas por sítios ácidos

Tendo em vista algumas características interessantes em ambos os complexos $\text{Cu}(\text{ala})_2$ e $\text{Cu}(\text{phe})_2$, como a presença de um centro de cobre(II) tetracoordenado em ambiente de coordenação *trans*- N_2O_2 e microssimetria D_{2h} (além de ligantes apresentando centros de quiralidade e gerando complexos homoquirais, diferenciando-se pela cadeia lateral) os materiais foram testados como catalisadores em reações dependentes de sítios ácidos.

Foram escolhidas reações diagnósticas que pudessem indicar algo sobre a acidez de Lewis dos materiais, a disponibilidade dos centros de Cu(II) e a possibilidade de indução assimétrica causada pelos aminoácidos.

Dentre as reações dependentes de catalisadores ácidos, a formação de acetais, ou acetalização, destaca-se por não ser catalisada por bases ou nucleófilos [30,163], podendo ser considerada uma reação diagnóstico para a detecção de sítios ácidos, sejam eles de Lewis ou de Brønsted [164].

O mecanismo da proteção de compostos carbonilados para a formação de acetais (Figura 32) tem sua primeira etapa dependente do catalisador ácido (M^+ , podendo ser um ácido de Lewis ou de Brønsted) [8,30] que promove a ativação da carbonila de um aldeído ou cetona via protonação do átomo de oxigênio (quando o catalisador é um ácido de Brønsted) ou pela sua coordenação a um centro metálico (quando o catalisador é um ácido de Lewis) [8]. Após ocorrer o aumento da eletrofilicidade da carbonila, há o ataque do nucleófilo, podendo ser um álcool, tiol, diol, ortoéster, entre outros, gerando o hemiacetal, um intermediário para a formação do acetal. Em seguida o hemiacetal sofreria mais um ataque nucleofílico do agente acetalizante, liberando o catalisador regenerado e o produto de adição (Figura 32) [8,30].

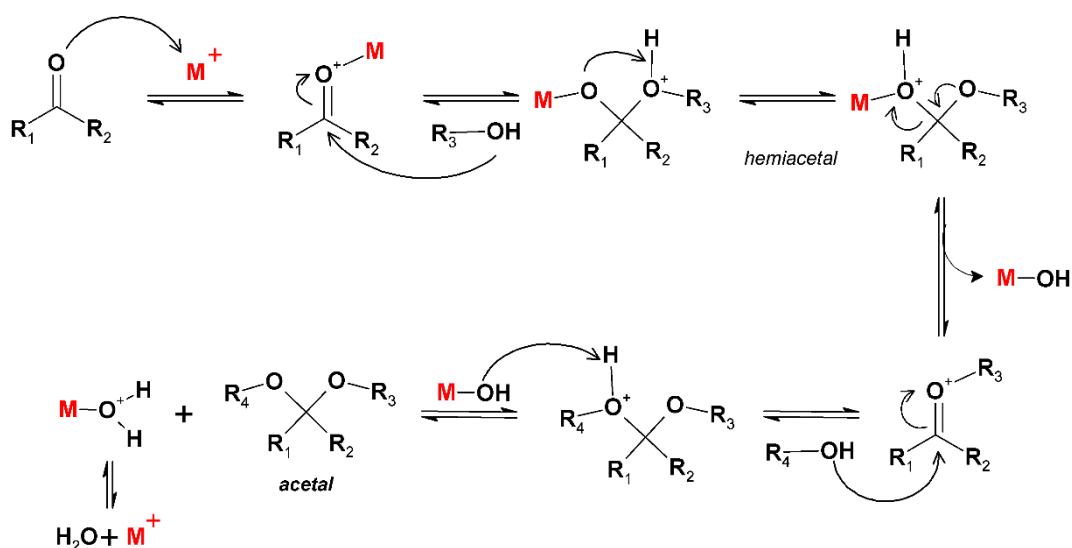


Figura 32. Mecanismo geral de acetalização de compostos carbonilados. R_1 e R_2 podem ser grupos alquila, arila, ou $-H$; R_3 e R_4 geralmente são alquilas e M^+ é o catalisador, podendo ser um ácido de Lewis ou ácido prótico [8,30].

A reação inversa, a hidrólise de acetais, também é catalisada tanto por ácidos de Lewis como de Brønsted [127,164,165]. Pelo mecanismo geral proposto, a primeira etapa consiste na protonação do acetal – quando o catalisador é um ácido de Brønsted – ou sua coordenação a um ácido de Lewis (M^+). Em seguida há a liberação de uma molécula de álcool (se o acetal for acíclico) e a formação do íon oxônio. Esta espécie é então atacada pelo catalisador na sua forma nucleofílica, resultando na liberação de uma segunda molécula de álcool e do íon oxônio e a consequente regeneração do catalisador e a formação do aldeído ou da cetona correspondente (Figura 33).

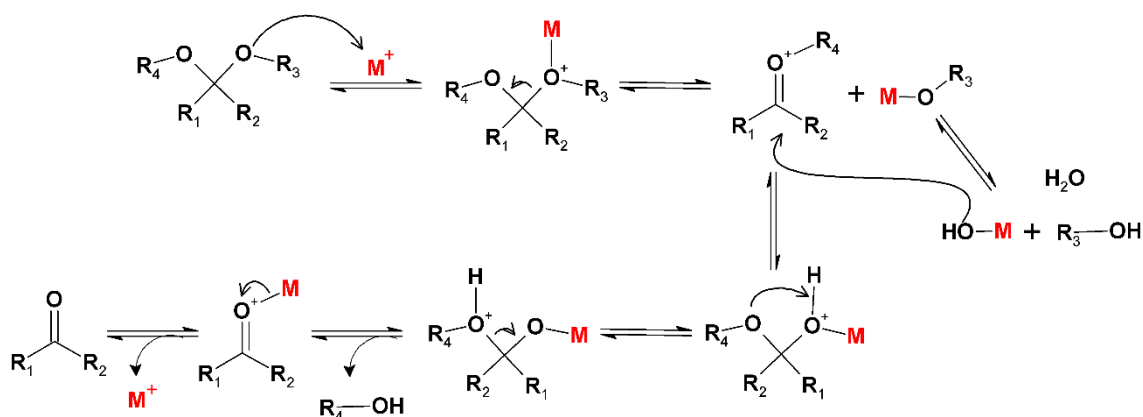


Figura 33. Mecanismo geral para a hidrólise de acetais gerando o aldeído ou a cetona correspondente. R_1 e R_2 podem ser grupos alquila, arila, ou $-H$; R_3 e R_4 geralmente são alquilas e M^+ é o catalisador, podendo ser um ácido de Lewis ou de Brønsted [8,30].

Por apresentarem centros de Cu(II) tetracoordenados em uma geometria quase planar, os complexos Cu(ala)₂ e Cu(phe)₂ se mostraram candidatos interessantes para terem suas propriedades ácidas de Lewis testadas em reações de formação e hidrólise de acetais; uma vez que aparentemente o centro metálico estaria disponível, com sítios de coordenação livres. Decidiu-se utilizar benzaldeído como o composto carbonilado a ser acetalizado (Figura 34a) e o seu dimetil acetal para sofrer hidrólise (Figura 34b).

Independente dos reagentes ou dos catalisadores as reações foram realizadas sob condições semelhantes: a 80 °C, por 24 h, sob atmosfera inerte de N₂, utilizando 4% em quantidade de matéria de catalisador em relação ao aldeído (na acetalização) ou ao acetal (na hidrólise) [127].

Para a primeira reação utilizou-se etanol como nucleófilo e também como solvente, além de ortoformiato de trietila (TEOF), uma vez que esse último composto pode atuar tanto como acetalizante quanto retirador de água do sistema por sofrer hidrólise (Figura 34c) [30], aumentando a eficiência do processo. Foram testados os sólidos Cu(ala)₂ e Cu(phe)₂, assim como os ligantes L-alanina e L-fenilalanina puros, além de reações controle sem o uso de qualquer catalisador.

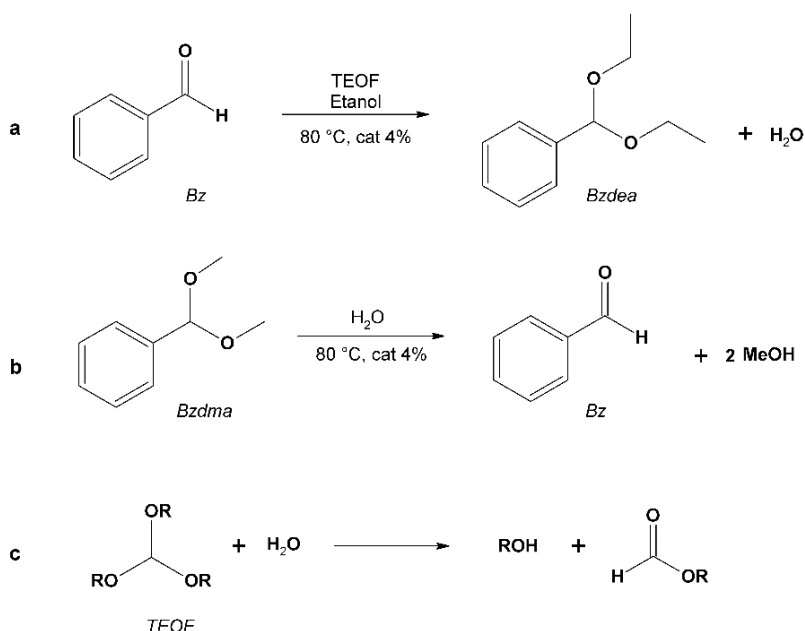


Figura 34. Reações estudadas nesse trabalho dependentes de catalisadores ácidos: (a) acetalização do benzaldeído (Bz) por etanol/TEOF, formando benzaldeído dietilacetal (Bzdea); (b) hidrólise do benzaldeído dimetilacetal (Bzdma) formando Bz e metanol; e (c) hidrólise do TEOF, produzindo água e formiato de etila, onde R = –C₂H₅.

Nenhum dos sólidos investigados apresentou atividade catalítica considerável na formação dos produtos de interesse. Para a acetalização do benzaldeído, atingiu-se 4%

de conversão em 24 h utilizando os complexos de cobre e 6% utilizando os aminoácidos livres como catalisadores. Todas as reações foram realizadas em meio heterogêneo, uma vez que os sólidos são insolúveis no meio. A reação controle, na ausência de catalisador, não apresentou formação do produto de adição.

A hidrólise do acetal mediada pelos complexos de cobre ou pelos aminoácidos puros também não gerou bons resultados. Foram observados 5% de conversão após 24 h para todos os materiais, mesmo valor observado para a reação controle, sem a presença de catalisador.

Os resultados obtidos nesses testes iniciais sugerem que nenhum dos compostos parece possuir a acidez necessária para catalisar as reações dependentes de ácidos fracos aqui investigadas [8,163], ou seja, aparentemente os sítios de cobre(II) estariam indisponíveis para a coordenação adicional dos reagentes e ativação da carbonila do benzaldeído ou hidrólise do acetal. Além disso, os ligantes livres tampouco apresentam acidez significativa para atuarem como catalisadores das reações estudadas.

Para investigar a acessibilidade do centro de cobre nos complexos e a influência da quiralidade dos compostos, também foi testada a reação de cianossililação do benzaldeído (Figura 35a).

A síntese de cianidrina se dá pela reação entre um aldeído e cianeto, podendo ser catalisada por espécies ácidas, sejam de Brønsted ou de Lewis, ou bases de Lewis. Na primeira etapa do mecanismo da reação catalisada por espécies ácidas há a ativação da carbonila por protonação do oxigênio ou coordenação ao centro de Lewis, ocorrendo em seguida o ataque nucleofílico do $\text{CN}^{\delta-}$ ao carbono deficiente em elétrons. Ao utilizar cianeto de trimetilsilano (TMSCN) para formar a cianidrina, o grupo $\text{Me}_3\text{Si}^{\delta+}$ é atacado pelo átomo de oxigênio da cianidrina, formando assim a cianidrina sililada [51,166]. Nessas condições há a formação de um centro de quiralidade, sendo possível o estudo da estereosseleção para a síntese de um enantiômeros específico de acordo com o uso de catalisadores que também apresentem centros de quiralidade, como é o caso de $\text{Cu}(\text{ala})_2$ e $\text{Cu}(\text{phe})_2$.

Infelizmente, também para esse teste catalítico, não foi detectado o produto da cianossililação do benzaldeído nas reações mediadas pelos complexos de cobre, reforçando a idéia de que o centro metálico está inacessível.

Ainda na tentativa de estudar a possível atividade catalítica dos complexos de cobre(II), foram testadas duas reações de acoplamento, tipicamente catalisadas por centros de Cu(II) ou Cu(I): reações do tipo “click” [130] e reações de acoplamento triplo (reação aldeído-alquino-amida ou $A^3\text{-coupling}$) [131].

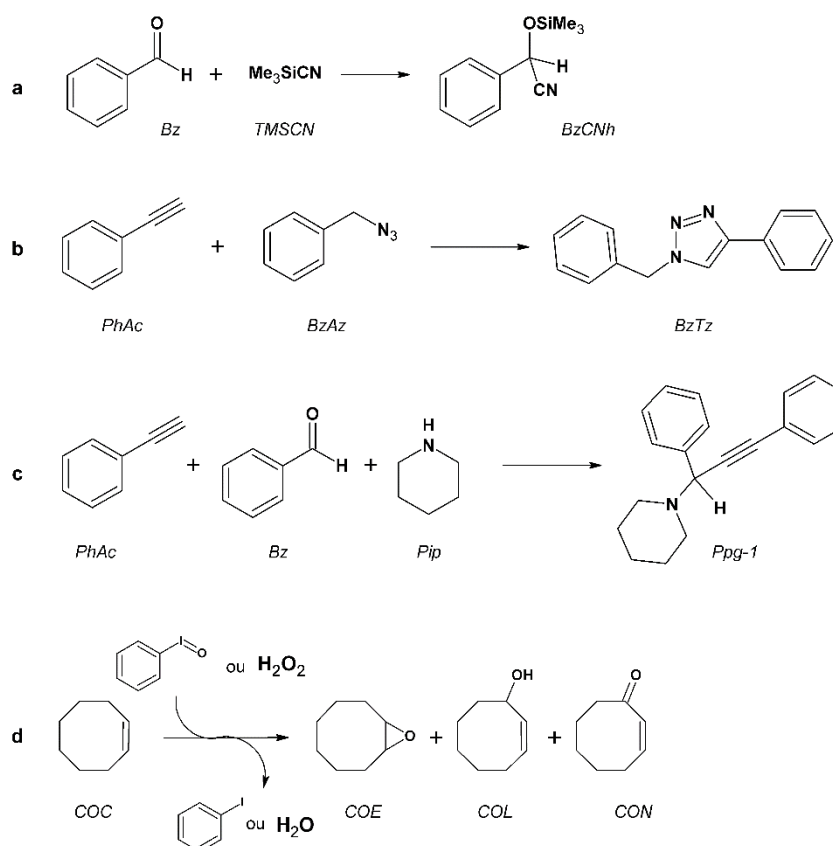


Figura 35. Reações estudadas nesse trabalho dependentes de catalisadores contendo sítios de cobre(II): (a) cianossilação do Bz por cianeto de trimetilsilano (TMS-CN) formando a cianidrina; (b) reação “click” entre fenilacetileno (PhAc) e benzilazida (BzAz) gerando o triazeno BzTz; (c) acoplamento triplo entre Bz, PhAc e piperidina (Pip) para a síntese da propargilamina Ppg-1; e (d) oxidação do cicloocteno (COC) por iodosilbenzeno (PhIO) ou H₂O₂, levando ao epóxido (COE), álcool (COL) e cetona (CON) alílicos.

A cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, ou reação “click”, consiste em uma adição entre um alquino e uma azida, formando um anel triazeno, sendo catalisada por espécies de cobre, conhecida também como reação CuAAC (“copper-catalyzed alkyne-azide cycloaddition”). Inicialmente acreditava-se que seu mecanismo consistia na desprotonação e consequente coordenação do alquino terminal ao centro de cobre(I/II). Esse intermediário poderia sofrer um homoacoplamento oxidativo, formando dialquinos 1,3-substituídos (Figura 36a) ou reagir com uma molécula de azida, gerando o anel triazeno de interesse (Figura 36b), sendo recuperado o catalisador [130]. Atualmente sabe-se que o mecanismo dessa reação é dependente de dois sítios de Cu(I), geralmente em compostos binucleares de cobre (Figura 36c), onde os dois centros são responsáveis pela ativação do alquino e coordenação da azida, gerando intermediários cíclicos até a formação regioseletiva do triazeno 1,4 substituído [167].

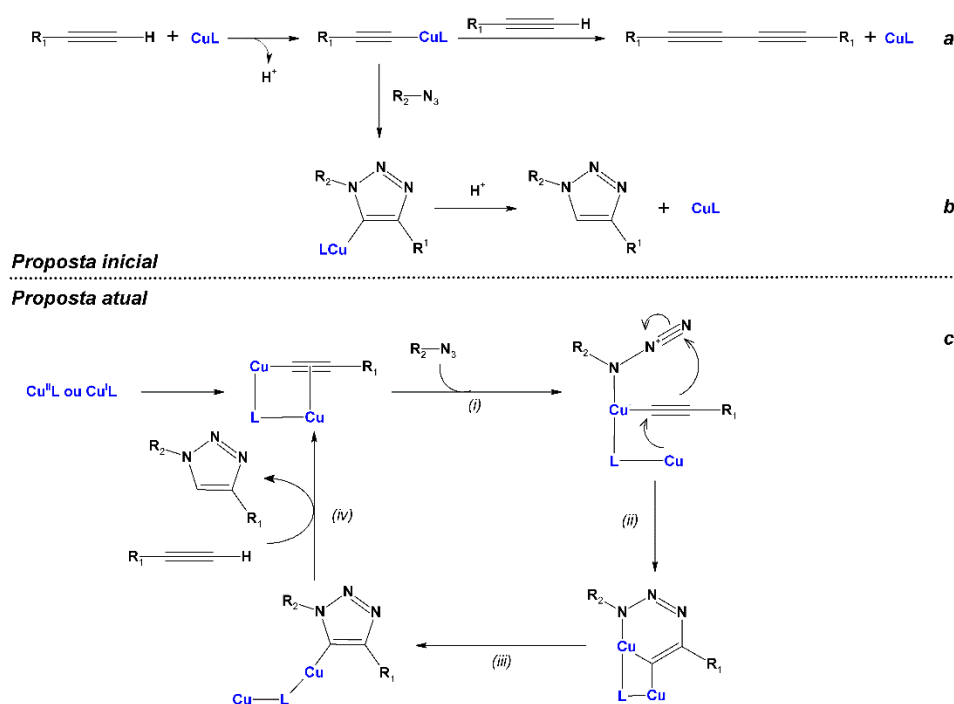


Figura 36. Esquemas mecanísticos simplificados para reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen catalisada por espécies de cobre (CuL) entre um alquino e uma azida. Superior: proposta inicial de mecanismo mononuclear, podendo ser formado (a) o dialquino 1,3-substituído ou (b) o anel triazeno de interesse, adaptado de [130]. Inferior: proposta atual, (c) envolvendo compostos binucleares de cobre e intermediários cíclicos para a formação regioseletiva do triazeno 1,4 substituído; L representa um ligante em ponte. Adaptado de [167].

A reação de acoplamento triplo entre aldeído, alquino e amina (reação A^3) para a formação de propargilaminas também pode ser catalisada por espécies de cobre, como sais, complexos simples ou materiais estendidos, como MOFs [131,168]. O catalisador de cobre atua na coordenação ao alquino terminal, assim como na reação “click”, formando o organometálico que atacaria o íon imínio gerado a partir da reação estequiométrica entre aldeído e amina. Uma vez formada a nova ligação C-C, há a liberação do produto, a propargilamina e o catalisador é regenerado (Figura 37) [169].

Esperava-se que os complexos $Cu(ala)_2$ e $Cu(phe)_2$ pudessem atuar como catalisadores tanto da reação de cicloadição como da de acoplamento triplo, uma vez que os centros de $Cu(II)$ estão insaturados coordenativamente, assim como em outros catalisadores já relatados ativos em ambas reações [130,131].

Para ambas as reações foram empregados os sólidos $Cu(ala)_2$ e $Cu(phe)_2$ como catalisadores. Na reação “click” os substratos foram fenilacetileno (PhAc) e benzilazida (BzAz, Figura 35b), podendo gerar dois isômeros de posição dos triazenos substituídos nas posições 1,4 e 1,2, além do subproduto proveniente do homoacoplamento oxidatido

do fenilacetileno, o 1,4-difenilbuta-1,3-diino. Porém, para a reação catalisada por centros de cobre espera-se a formação regioseletiva do isômero 1,4 substituído, o triazeno BzTz [167]. Para a reação de acoplamento triplo utilizou-se benzaldeído, fenilacetileno e piperidina como base (Figura 35c), de modo a obter uma propargilamina com um centro de quiralidade e, caso houvesse formação do produto, já investigar uma possível estereosseleção dos ligantes na obtenção de um excesso enantiomérico.

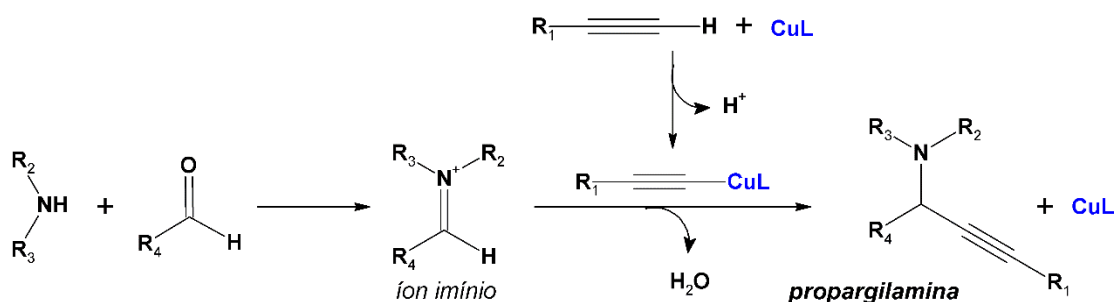


Figura 37. Esquema simplificado de mecanismo para a formação de propargilaminas catalisada por espécies de cobre (CuL), a partir do acoplamento triplo entre alquino, amina e aldeído, passando pelo íon imínio como intermediário.

Contudo, assim como para as reações anteriormente apresentadas, os complexos $Cu(ala)_2$ e $Cu(phe)_2$ não foram catalisadores ativos para a obtenção dos produtos de interesse. Para os dois compostos, em ambas as reações, não foram observados os produtos de interesse, o que pode sugerir que nesses sólidos os sítios de $Cu(II)$ podem estar parcial ou totalmente obstruídos (coordenativamente saturados). Tampouco detectou-se a presença do produto de homoacoplamento oxidativo, o 1,3-difenilbutadiino, que poderia ser formado caso houvesse coordenação do alqueno terminal aos centros de cobre(II), corroborando à hipótese de que os centros metálicos estão coordenativamente saturados em estado sólido.

Dessa maneira pode-se inferir por meio de todos os testes catalíticos aqui relatados, que os complexos cobre-aminoácidos preparados não foram catalisadores efetivos nos processos investigados. Isso pode estar relacionado ao fato de os compostos não possuírem a acidez necessária para catalisar as reações ácido-dependentes testadas ou ainda aos complexos apresentarem o íon cobre coordenativamente saturado impossibilitando a sua atuação como ácido de Lewis. Em todas as reações acima relatadas (formação e hidrólise de acetais, cianossililação de aldeídos, reação “click” e acoplamento triplo), percebe-se que é de fundamental importância a coordenação do substrato (benzaldeído, acetal ou alquino terminal) ao centro de cobre(II) para que haja a formação do produto. Os catalisadores preparados por Pálinkó e colaboradores contendo complexos de $Cu(II)$ com os ligantes L-cisteína, L-

histidina ou L-tirosina intercalados entre lamelas de um hidróxido duplo lamelar (HDL) [70] foram ativos frente às reações de oxidação de cicloexeno e eterificação diarílica de Ullmann (Figura 13) devido às posições axiais dos centros de Cu(II) estarem livres para coordenações adicionais. Essa estratégia elegante de isolamento do complexo para evitar a agregação e formação de polímeros de coordenação se mostrou eficiente na obtenção de catalisadores de fase heterogênea, demonstrando a necessidade de a posição axial estar livre para a interação do catalisador com o substrato [70].

Como última tentativa de avaliação da atividade catalítica dos centros de Cu(II) os complexos Cu(ala)₂ e Cu(phe)₂ foram também testados como catalisadores na oxidação do *cis*-cicloocteno utilizando iodosilbenzeno ou peróxido de hidrogênio como oxidantes (Figura 35d).

Sabe-se que complexos de cobre(II) apresentam atividade catalítica frente a epoxidação de alquenos e também na formação dos produtos alílicos de oxidação [170,171]. Além disso há relatos sobre a atividade catalítica de Cu(ala)₂ frente a oxidação da cadeia do oleato de etila com O₂ como agente oxidante [172].

Quando utilizados como catalisadores em reações de epoxidação, os complexos preparados, mesmo após 24 h de reação, não foram ativos frente a conversão do alqueno ao epóxido. O rendimento total observado ficou em torno de 12% utilizando tanto iodosilbenzeno quanto H₂O₂ como oxidantes, valor esse igual ao apresentado pelas reações controle. Na reação utilizando peróxido de hidrogênio houve parcial solubilização do complexo Cu(ala)₂ na fração aquosa do sistema bifásico, mas isso não garantiu que o mesmo apresentasse atividade para mediar a oxidação do alqueno. É sabido que polieletrólitos derivados do complexo Cu(ala)₂ apresentam atividade catalase [173], ou seja, são ativos na decomposição do peróxido de hidrogênio, inviabilizando seu uso como oxidante, o que poderia explicar a inatividade de ambos os compostos para essa reação catalítica.

A soma dos testes catalíticos aqui realizados sugere a inadequação dos complexos como catalisadores ácidos. Sendo assim, foi necessário investigar também outras propriedades e características advindas dos complexos cobre(II) aminoácidos, como a sua basicidade.

1.3.2.2. Reações catalisadas por base: Condensação de Knoevenagel

Devido à ausência de atividade catalítica de oxidação e a ineficiência observada frente a reações dependentes de sítios ácidos de Lewis ou de Brønsted, os complexos de cobre(II) foram avaliados quanto às suas possíveis propriedades básicas. Sabe-se que defeitos estruturais de coordenação podem gerar sítios básicos de Lewis, aumentando a

basicidade de compostos e os tornando aptos para atuarem como catalisadores em reações que dependem de pares de elétrons [27,174].

Valvekens e colaboradores [174] relataram que grupos fenolato coordenados a centros de Mg(II), Ni(II), Cu(II) e Zn(II) em uma família de MOFs isoestruturais, apresentaram basicidade suficiente para catalisar reações de condensação de Knoevenagel e adição de Michael. Nesses sistemas, a reatividade da ligação M(II)–O_{fenolato} permitiu que o fenolato pudesse atuar como base, juntamente com o metal sendo um ácido de Lewis, numa catálise cooperativa, sem danos estruturais. Simultaneamente, Položij e colaboradores demonstraram, com o auxílio da química computacional, que a atividade catalítica inusitada apresentada pelo MOF CuBTC [27] frente a condensação de Knoevenagel era proveniente de defeitos temporários causados na estrutura pela quebra da ligação metal-ligante (Cu(II)–O_{carboxilato}), onde o carboxilato agiria como base e o metal, agora insaturado coordenativamente, seria um centro ácido de Lewis, agindo mais uma vez de maneira cooperativa.

Tendo em vista esses relatos sobre a relação entre defeitos estruturais e a atividade catalítica para compostos de coordenação contendo centros de Cu(II) ligados a átomos de oxigênio, decidiu-se testar os complexos Cu(ala)₂ e Cu(phe)₂ como catalisadores em reações dependentes de sítios básicos.

A condensação de Knoevenagel baseia-se na reação entre um composto carbonilado e um metileno ativado (R–CH₂–R, substituído com grupos retiradores de densidade eletrônica), sendo uma modificação da condensação aldólica [18]. Em uma das propostas de mecanismo para essa reação usa-se base como catalisador, piperidina na proposta original [175]. O catalisador básico desprotona o composto metilênico ativado na primeira etapa; os grupos R₁ e R₂ são retiradores de densidade eletrônica, como nitrilas, ésteres, entre outros que possam estabilizar o carbânion formado por deslocalização eletrônica (Figura 38). O carbânion então ataca a carbonila do aldeído, formando a ligação C–C em um intermediário carregado que ataca então o catalisador protonado (H–B⁺) gerando um próximo intermediário com dois centros de quiralidade. A base regenerada (:B) abstrai o segundo próton ligado ao carbono metilênico e, por rearranjo de cargas, causa a eliminação de água e formação da insaturação, gerando o produto de condensação.

Ao utilizar uma base como catalisador pode-se variar o composto metilênico a ser empregado, alterando os grupos substituintes, sendo possível estudar diferentes compostos em uma variedade de valores de pK_a, avaliando a eficiência do catalisador ao desprotonar o metileno, ou seja, sua basicidade.

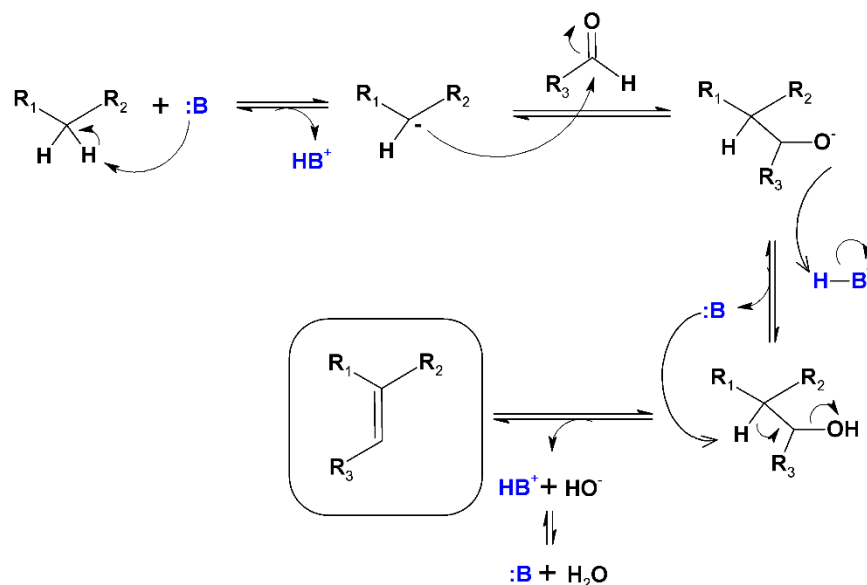


Figura 38. Mecanismo geral para a condensação de Knoevenagel entre um aldeído ($R_3\text{CHO}$) e um metileno ativado ($R_1\text{--CH}_2\text{--R}_2$, onde R_1 e R_2 são grupos retiradores de densidade eletrônica), catalisada por uma base (:B).

Nesse trabalho utilizou-se benzaldeído como o composto carbonilado em todas as reações e estudou-se a variação na estrutura do metileno e, conseqüentemente, a influência do pK_a dos substratos na atividade catalítica dos complexos Cu(ala)_2 e Cu(phe)_2 . Foram estudados os seguintes substratos (em ordem crescente de pK_a): 1,3-cicloexanodiona (CHD), malononitrila (MN), cianoacetato de etila (ECA), acetoacetato de etila (EAA) e malonato de dietila (DEM) (Tabela 12).

Tabela 12. Estrutura e valores de pK_a dos compostos metilênicos utilizados nas reações de condensação de Knoevenagel.

Sigla ^a	Estrutura	Nome	pK_a [19]
CHD		1,3-cicloexanodiona	5
MN		Malononitrila	7
ECA		Cianoacetato de etila	9
EAA		Acetoacetato de etila	11
DEM		Malonato de dietila	13

^a - siglas utilizadas nesse trabalho derivadas da nomenclatura dos compostos na língua inglesa.

Todas as reações foram inicialmente investigadas na ausência de solvente, sendo a mistura equimolar do benzaldeído e do composto metilênico o próprio meio líquido. Ao empregar a dicetona CHD, que é sólida na temperatura de reação, foi necessário o uso de diclorometano para sua solubilização. As reações com CHD e MN foram realizadas a 40 °C enquanto que as outras a 80 °C. Temperaturas elevadas são requeridas devido à maior dificuldade de formação do carbânion para substratos com maiores valores de pK_a [19]. Empregou-se 4% mol de catalisador, $Cu(ala)_2$ ou $Cu(phe)_2$, nesses testes preliminares. A formação dos produtos (Figura 39) foi monitorada por CG, a partir do conhecimento do tempo de retenção dos reagentes e produtos, pela análise dos produtos comerciais e a quantificação feita pelo método de normalização de áreas. Para as reações entre benzaldeído e cianoacetato de etila (ECA) e acetoacetato de etila (EAA) é possível obter dois isômeros como produtos, o *cis* e o *trans* ECABz e EAABz, respectivamente, sendo representados apenas os isômeros *trans* entre os produtos na Figura 39.

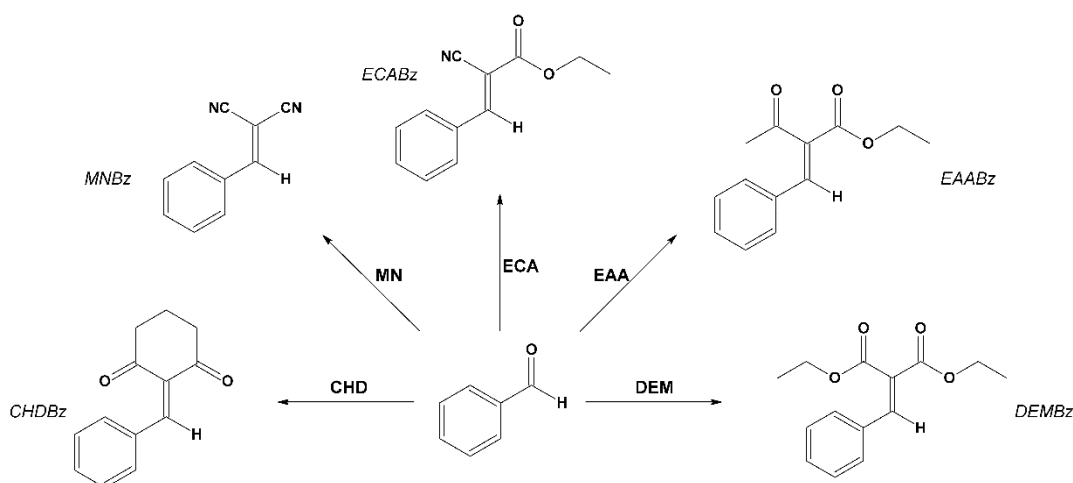


Figura 39. Representação esquemática das reações de condensação de Knoevenagel entre benzaldeído e diferentes metilenos (CHD, MN, ECA, EAA e DEM) formando os respectivos produtos: 2-benzilideno-1,3-cicloexanodiona (CHDBz), benzilidenomalononitrila (MNBz), cianocinamato de etila (ECABz), 2-benzilidenoacetoacetato de etila (EAABz) e benzilidenomalonato de dietila (DEMBz).

Ambos os complexos foram ativos como catalisadores de reações de condensação de Knoevenagel em fase heterogênea, para todos os substratos estudados (Figura 40).

Sabe-se que essas reações podem ser catalisadas tanto por bases como por ácidos de Lewis, porém, como os catalisadores foram ineficientes para as reações dependentes de sítios ácidos, como investigado e inferido anteriormente (item I.3.2.1

desse trabalho), supõe-se que os centros metálicos estão indisponíveis para atuarem como catalisadores ou não apresentam acidez adequada para as reações investigadas. Logo, como primeira observação, baseado nos resultados catalíticos positivos aqui relatados, pode-se inferir que os complexos devem possuir propriedades básicas.

Os resultados catalíticos, expressados em termos de conversão aos respectivos produtos de condensação em função do tempo são apresentados separadamente para os catalisadores Cu(ala)₂ (Figura 40a) e Cu(phe)₂ (Figura 40b). Todas as reações foram seletivas para a formação apenas dos produtos de condensação listados na Figura 39, sem formação de subprodutos.

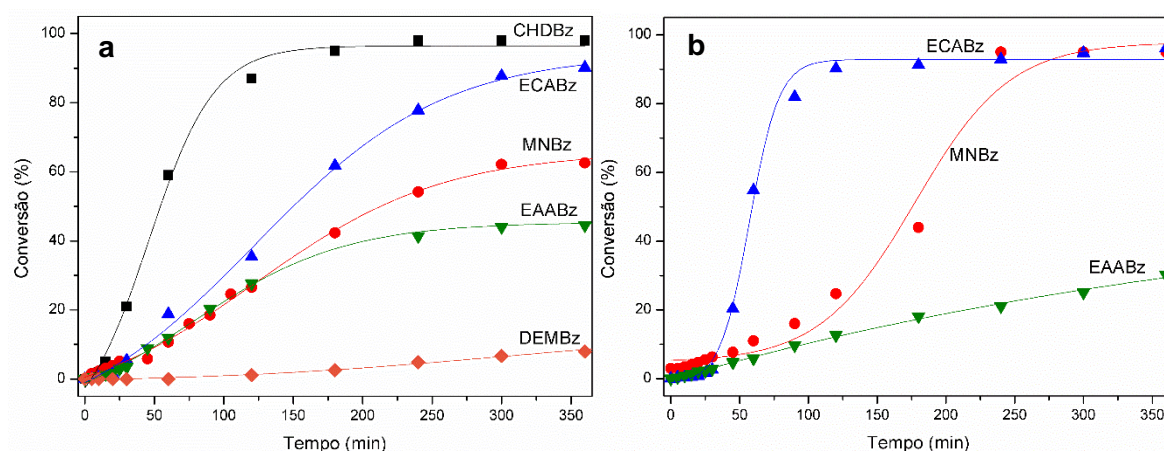


Figura 40. Resultados de conversão de substrato ao produto de condensação de Knoevenagel em função do tempo para as reações entre os diferentes metileno (CHD, MN, ECA, EAA e DEM) e o benzaldeído (Bz), catalisadas por (a) Cu(ala)₂ e (b) Cu(phe)₂.

Com o catalisador Cu(ala)₂ foram testados todos os substratos, a fim de avaliar a influência do pK_a do composto metilênico no resultado de conversão aos produtos de condensação e identificar a eficácia do sítio básico formado. Como os complexos Cu(ala)₂ e Cu(phe)₂ apresentam estruturas semelhantes, decidiu-se testar o escopo da reação apenas com o primeiro composto, uma vez que se esperava comportamento catalítico semelhante do segundo complexo. Ambos os catalisadores foram insolúveis nos meios de reação, caracterizando um processo de catálise heterogênea em todos os casos analisados.

Pelo mecanismo geral de condensação em meio básico apresentado (Figura 38), espera-se que compostos metilênicos mais ácidos, ou seja, com valores mais baixos de pK_a , apresentem maiores conversões ao produto de condensação em menores tempos, já que o passo inicial da reação é dependente da sua desprotonação. Assim, são esperadas maiores velocidades de conversão para a formação de CHDBz e menores

para DEMBz, devido à ordem de acidez dos compostos metilênicos (Tabela 12) frente a reação catalisada por uma base moderada.

Os resultados apresentados na Figura 40 mostram que utilizando o catalisador Cu(ala)₂ em 4 h de reação, a 40 °C, pôde-se observar a conversão total de CHD, composto mais ácido ($pK_a = 5$), ao produto da condensação CHDBz (Figura 40a). Esse resultado está de acordo com o esperado, pois além da dicetona CHD possuir o hidrogênio metilênico mais ácido, a formação do intermediário carbânion é altamente estabilizada por estruturas de ressonância que geram enolatos nas posições antes β-dicetônicas (Figura 41) [176].

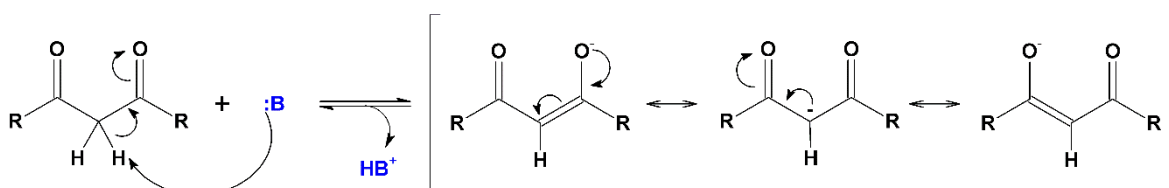


Figura 41. Desprotonação de um composto metilênico β-dicarbonilado, formando o íon enolato estabilizado por deslocalização eletrônica.

Para esse mesmo catalisador, a condensação entre MN e Bz apresentou valores de conversão mais baixos que os observados na condensação entre ECA e Bz, sendo que ECA possui pK_a mais alto que MN (Figura 40a). Isso pode ser explicado pela temperatura utilizada na reação para o composto menos ácido ser de 80 °C, enquanto que para o MN ser de 40 °C (devido à elevada reatividade da malononitrila), propiciando maior energia para o sistema. Porém, observou-se que após 120 min de reação com o reagente MN houve a destruição parcial do catalisador, evidenciada pela obtenção de um composto verde solúvel, sendo que o catalisador se apresentava originalmente como um sólido azul, insolúvel no meio de reação. A análise qualitativa de ICP da solução resultante da reação entre MN e Bz indicou a presença de espécies de cobre, o que suporta a observação da destruição parcial do catalisador. Isso, associado a temperatura envolvida na reação pode parcialmente justificar os resultados catalíticos anômalos.

Por outro lado, para a reação com ECA, o catalisador Cu(ala)₂ não foi observada qualquer evidência de parcial destruição do catalisador. Após o término da reação o catalisador foi recuperado por filtração, lavado com acetato de etila e acetona e analisado por PXRD, sendo obtido o mesmo padrão de difração do sólido antes da reação catalítica (Figura 22). Além disso, não foram detectados por análise de ICP teores de cobre na solução de reação após filtração. Essas observações indicam que o material permaneceu íntegro após o primeiro ciclo de reação e por isso foi reutilizado em mais dois ciclos, mantendo atividade semelhante à do primeiro uso (Tabela 13), sob as mesmas condições

de reação, provando sua reciclabilidade, característica importante na catálise heterogênea.

Tabela 13. Valores de conversão e TOF^a para a formação de ECABz^b catalisada por Cu(ala)₂ em 6 h de reação e por Cu(phe)₂ em 3 h após 3 ciclos de uso do catalisador

Catalisador	Cu(ala) ₂		Cu(phe) ₂	
	Conversão após 6 h (%)	TOF (h ⁻¹)	Conversão após 2 h (%)	TOF (h ⁻¹)
1° ciclo (1° uso)	91 ± 3	3,4 ± 0,12	91 ± 4	13 ± 0,33
2° ciclo (1° reuso)	87 ± 3	3,5 ± 0,12	88 ± 3	13 ± 0,25
3° ciclo (2° reuso)	85 ± 2	3,6 ± 0,08	87 ± 5	13 ± 0,42

^aTOF = $\frac{\text{quantidade de matéria de substrato convertido}}{\text{quantidade de matéria de sítios catalíticos ativos} \times \text{tempo}}$ [45], valores calculados após 90 min de reação.

Considerou-se cada unidade de complexo sendo um sítio catalítico ativo. ^bCondições de reação: 4% mol de catalisador, 5,0 mmol de Bz, 5,0 mmol de ECA, 80 °C, sem solvente.

As reações catalisadas por Cu(ala)₂ entre benzaldeído e compostos metilênicos com maiores valores de pK_a (EAA e DEM) levaram a menores valores de conversão (Figura 40a). A reação para obtenção do composto EAABz apresentou o mesmo comportamento observado para a reação com MN: aparecimento de cor verde na solução após duas horas de reação, seguido de mudança na velocidade de reação e detecção de espécies de cobre na solução por meio da análise de ICP, sugerindo a decomposição do complexo catalítico.

Os resultados catalíticos envolvendo os compostos metilênicos acetoacetato de etila e malononitrila durante as duas primeiras horas sugerem que ambas as reações ocorrem a velocidades semelhantes visto que nesse tempo foram obtidas conversões similares (cerca de 23% de MNBz e EAABz). Após esse tempo parece ter havido uma queda na velocidade de formação de EAABz refletida nos resultados de conversão que se mantiveram constantes depois de 4 h, com uma conversão na faixa de 40%, concomitante a possível destruição da estrutura de Cu(ala)₂. Nesse intervalo de tempo houve possivelmente a destruição total do catalisador, pois não foi possível isolar o sólido inicialmente utilizado (um material azul).

O produto da condensação entre benzaldeído e malonato de dietila, DEMBz foi detectado com apenas 10% de conversão após 6 h de reação. A baixa conversão observada na reação envolvendo esse reagente é justificado pelo seu alto valor de pK_a, que dificulta a sua desprotonação para a reação de condensação.

Os resultados catalíticos apresentados na Figura 40a indicam que o complexo Cu(ala)₂ apresenta basicidade e com isso é um catalisador eficaz para a desprotonação de compostos que apresentam pK_a na faixa de 9 (portando uma basicidade moderada) e, portanto, ativo nas reações de condensação de Knoevenagel.

O complexo Cu(phe)₂ também apresentou atividade catalítica para as condensações de Knoevenagel (Figura 40b), sendo testado nas reações de condensação envolvendo o benzaldeído e os compostos metilênicos MN, ECA e EAA, cobrindo a faixa de pK_a entre 7 e 11 (Tabela 12) (reações realizadas a 80 °C e na ausência de solvente).

Para a malononitrila (MN) e o acetocetato de etila (EAA) foi observada uma destruição parcial do complexo Cu(phe)₂ após as duas primeiras horas de reação, com o surgimento de uma cor verde na solução de reação, antes incolor, e a detecção de cobre por análise de ICP, assim como visto para o complexo Cu(ala)₂ com os mesmos substratos.

A Figura 40b mostra que para o catalisador Cu(phe)₂ a conversão total a MNBz foi atingida após 4 h de reação sugerindo que, como houve decomposição desse complexo provavelmente esse resultado catalítico esteja relacionado a possível presença de espécies livres de cobre(II) e de aminoácido modificados que estejam no meio de reação, catalisando a formação de produto em meio homogêneo. A conversão de EAABz foi baixa, na faixa de 30% após 6 h de reação, indicando que esse catalisador é pouco eficiente assim como seu análogo Cu(ala)₂, sugerindo uma baixa basicidade frente às reações catalíticas investigadas.

Para o catalisador Cu(phe)₂, assim como para Cu(ala)₂ a condensação entre ECA e Bz apresentou os maiores valores de conversão em comparação a MN e EAA. No entanto, diferentemente de Cu(ala)₂ o máximo de conversão já é obtido a cerca de 120 minutos de reação, mostrando ser essa reação mais rápida quando esse catalisador de Cu(II) é utilizado.

Nessas reações o catalisador Cu(phe)₂ foi recuperado do meio de reação e analisado por PXRD, apresentando o mesmo padrão de difração (Figura 29b) se comparado ao sólido antes do uso catalítico, sugerindo que não houve alteração da sua estrutura. A solução de reação também foi analisada por ICP após separação do catalisador sólido e não foram detectados teores de cobre, comprovando que não houve lixiviação do catalisador ou sua modificação após reação catalítica.

O sólido Cu(phe)₂ foi recuperado, lavado e seco e pôde ser reutilizado por mais 3 vezes, mantendo a atividade catalítica similar à observada no seu primeiro uso (Tabela 13).

Desde o primeiro ciclo de reação (Tabela 13) percebe-se que o catalisador Cu(phe)₂ é mais ativo que Cu(ala)₂, pois os valores de frequência de *turnover* (TOF) [45]

são duas vezes maiores que os obtidos para o segundo complexo, considerando o mesmo intervalo de reação – 90 minutos. Como já mencionado, ao comparar as atividades catalíticas dos complexos Cu(ala)₂ e Cu(phe)₂ na síntese de ECABz nos períodos iniciais de reação (Figura 40a e b e Tabela 13), nota-se que usando o catalisador Cu(phe)₂ maior conversão é obtida, chegando a 90% em menor tempo de reação (2 h), enquanto esse valor de conversão é atingido apenas depois de 6 h para o outro catalisador. Esse resultado pode sugerir que o complexo baseado em fenilalanina pode apresentar maior basicidade que o complexo baseado em alanina.

Em termos de valores de TOF (Tabela 13), o complexo Cu(ala)₂ apresentou um valor de 3,4 h⁻¹ enquanto o TOF para Cu(phe)₂ foi igual a 13 h⁻¹ (TOFs determinados aos 90 minutos de reação).

A análise de valores de TOF obtidos para reações realizadas em condições semelhantes permite a comparação direta da atividade de catalisadores [45]. Sendo assim, pode-se afirmar que o catalisador Cu(phe)₂ apresentou-se quatro vezes mais ativo que seu análogo com alanina para reações catalisadas por base envolvendo a condensação de benzaldeído e cianoacetato de etila. No entanto, é importante ressaltar que os valores de TOF são aparentes, uma vez que são observados períodos de indução de aproximadamente 30 min para ambos os catalisadores, com todos os substratos, exceto CHD. Além disso, considerou-se para o cálculo de TOF que 100% das unidades de complexo cobre aminoácido foram ativas cataliticamente, o que pode não ser verdade pois as reações se processam em meio heterogêneo, podendo haver apenas uma parcela dos sítios catalíticos realmente ativos no processo.

A observação do período de indução observado nos resultados catalíticos (Figura 40), onde não há detecção de produtos em análises cinéticas nos primeiros momentos de reação, pode estar relacionada à formação de intermediários de difícil estabilização no meio, à transformações na própria estrutura do pré-catalisador, à processos autocatalíticos ou ainda, em meio heterogêneo, à problemas de difusão dos substratos pela estrutura do sólido catalítico [177].

A reação entre Bz e CHD catalisada por Cu(ala)₂ foi a única que não apresentou o período de indução e também foi a única realizada na presença de solvente diclorometano (Figura 40a). Essas observações impulsionaram tentativas para eliminar ou minimizar o período de indução nas reações envolvendo outros substratos metilênicos e também tentar compreender sua natureza. Como modelo de estudo, a reação entre Bz e ECA foi selecionada para ser realizada na presença de diferentes solventes, pois a formação de ECABz apresentou o melhor perfil cinético, com período de indução detectável, facilidade de monitoramento da variação da conversão, além de propiciar a recuperação dos catalisadores sem lixiviação.

Para esse estudo foram escolhidos solventes de diferentes polaridades e temperaturas de ebulição: água, metanol, *N,N*-dimetilformamida (DMF), acetonitrila (ACN), tetraidrofurano (THF), 1,2-dicloroetano (DCE) e tolueno. Além disso, a reação também foi realizada nas mesmas condições, porém na ausência de solvente (Figura 42). Os catalisadores foram insolúveis em todos os solventes investigados, exceto Cu(ala)₂ que se apresentou solúvel em água (o único não solvente, pois não é miscível na mistura de reação ECA + Bz), levando à formação de fases no sistema catalítico. Todas as reações foram realizadas a 60 °C (temperatura abaixo do menor ponto de ebulição dos solventes testados) utilizando 2% mol de catalisador em relação ao benzaldeído e concentração do meio de reação de 1 mmol L⁻¹.

Em relação ao uso de diferentes solventes para a reação catalítica de obtenção de ECABz e os dois catalisadores utilizados observou-se que o complexo Cu(phe)₂ foi mais ativo que o Cu(ala)₂ em todos os sistemas solventes investigados e ambos apresentaram maiores conversões que as reações controle, mesmo quando essas promoveram formação de produto com pronunciado rendimento – as reações controle em água, metanol e DMF apresentaram conversões acima dos 20% após 6 h (Figura 42). Outra observação importante é que aparentemente houve a eliminação do período de indução antes observado (Figura 40) para a síntese de ECABz, tanto com o uso de Cu(ala)₂ quanto de Cu(phe)₂.

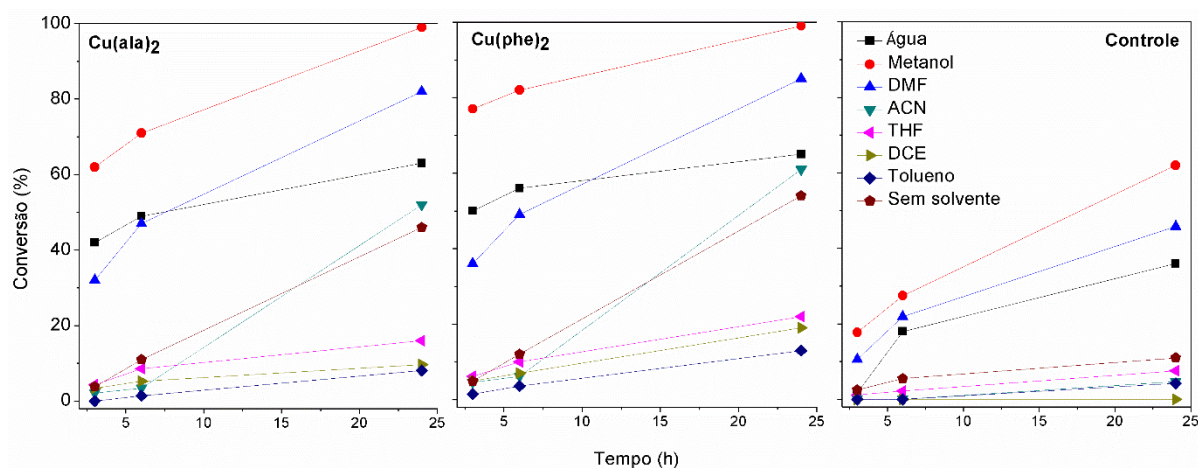


Figura 42. Porcentagem de conversão em função do tempo para a reação de obtenção de ECABz em diferentes solventes, catalisada por Cu(ala)₂ ou Cu(phe)₂ e ainda para as reações controle, na ausência de catalisador.

Os resultados para ambos os catalisadores podem ser separados em dois grupos, o dos solventes mais polares e o dos menos polares. Água, metanol e DMF, os mais polares, apresentaram valores de conversão muito mais expressivos que os menos

polares, THF, DCE, tolueno e sem solvente (meio composto de quantidades equimolares de benzaldeído e cianoacetato de etila).

É interessante observar que as reações feitas em acetonitrila, que também é considerado um solvente polar, apresentaram para ambos os catalisadores valores de conversão mais próximos aos observados nas reações empregando solventes apolares, talvez pela menor capacidade de formação de ligações de hidrogênio que a acetonitrila apresenta quando comparada à água, metanol e DMF. Curiosamente, essa observação vai contra o que é esperado para as reações de condensação de Knoevenagel realizadas em solventes próticos, uma vez que a última etapa de eliminação no mecanismo (Figura 38) é afetada por esses solventes [17]. Esse resultado inusitado pode indicar que a etapa de eliminação no mecanismo da reação catalisada pelos complexos cobre(II) aminoácidos possa ocorrer de uma maneira diferente da proposta no mecanismo geral, envolvendo uma liberação concertada de ambos os produtos, água e o produto de condensação [27,174]. Como a reação acontece em meio heterogêneo podem haver outros fatores que aqui não foram contabilizados e poderiam auxiliar na compreensão desse comportamento, como adsorção de reagentes e dessorção de produtos, transferência de massa, difusão pelo sólido catalítico, entre outros.

Quando se comparam os valores de conversão obtidos em meio sem solvente a 60 °C e com 2% mol de catalisador (Figura 42) com os resultados obtidos a 80 °C e com o dobro de catalisador (Figura 40) observa-se que ao diminuir a temperatura do sistema e reduzir pela metade a quantidade de catalisador (Figura 42) houve uma queda considerável no rendimento de condensação entre ECA e Bz, passando de 40% (Figura 40a) para 5% após 2 h de reação para Cu(ala)₂ (Figura 42) e de 90% (Figura 40b) para 5% para Cu(phe)₂ (Figura 42) no mesmo período de tempo. A queda nos valores de conversão com a diminuição da temperatura de reação sugere a dependência termodinâmica da reação.

A adição de solventes à reação de condensação entre ECA e Bz apresentou uma melhora significativa nos resultados de conversão quando comparado ao meio sem solvente para ambos os catalisadores. Esses resultados sugerem que: a) o uso de solvente favorece o acesso dos reagentes ao centro catalítico ativo na catalise envolvendo os complexos de cobre e/ou b) deve haver um passo importante na formação da espécie catalítica, dependente do meio solvente ser polar e propiciar a formação de ligações de hidrogênio.

Observou-se que as reações nos solventes polares (exceto a acetonitrila) apresentaram os melhores valores de conversão. Esse fato pode estar relacionado à maior estabilização de intermediários carregados, promovida por esses solventes (por exemplo, pela formação de ligações hidrogênio), como visto no mecanismo geral da

condensação catalisada por base (Figura 38); ou ainda por causar modificações necessárias na estrutura do catalisador, para deixá-lo com o seu sítio ativo mais acessível [27,174].

Para todas as reações investigadas foi possível recuperar o catalisador sem modificações estruturais, não sendo observada lixiviação de espécies de cobre no meio de reação e nem foram identificados produtos paralelos além do produto de condensação.

Como os catalisadores atuam em meio heterogêneo, não se pode descartar a possibilidade de haver problemas difusionais do meio líquido pela estrutura dos sólidos. Porém, solventes menos viscosos e com estruturas de menor tamanho que as dos substratos, como DCE, tolueno e THF, não apresentaram melhorias na atividade dos catalisadores, o que sugere que os fatores difusionais e de transporte de massa não estão governando os resultados de conversão, sugerindo que de fato as diferenças de atividade catalítica apresentadas por esses complexos nos diferentes solventes estejam relacionadas à formação e estabilização de intermediários importantes da reação catalítica.

Como as reações em metanol apresentaram as maiores conversões em menores tempos para ambos os catalisadores e o uso desse solvente possuir vantagens frente a água, por exemplo, que é considerado um não solvente da reação, formando um sistema bifásico, metanol foi escolhido para estudar outros aspectos da reação catalisada pelos complexos de cobre(II).

Foram realizados acompanhamentos cinéticos das reações de condensação entre ECA e Bz (condições experimentais investigadas: 60 °C, concentração de substratos igual a 1 mmol L⁻¹, utilizando 2% mol de catalisador em relação ao Bz). Inicialmente estudou-se a atividade dos catalisadores Cu(ala)₂ e Cu(phe)₂, além dos aminoácidos enantiopuros L-alanina, L-fenilalanina e L-prolina (Figura 43a), uma vez que os ligantes contêm grupos amino que podem atuar como sítios básicos [22,178,179]. Vários são os relatos do uso de prolina como catalisador em reações dependentes de sítios básicos [178] e por isso decidiu-se estudá-la nessa etapa, a fim de ser comparado os compostos aqui investigados frente a um catalisador reconhecido.

Todos os aminoácidos livres promoveram conversões significativas dos reagentes ao produto, já em pouco tempo de reação (Figura 43a). Prolina, conhecida como o “catalisador básico universal” [178] apresentou conversão superior à de todos os outros catalisadores, como já esperado a partir de relatos de sua maior basicidade e versatilidade química. Alanina e fenilalanina apresentaram atividades similares entre si e ambas superiores às dos catalisadores baseados em cobre(II).

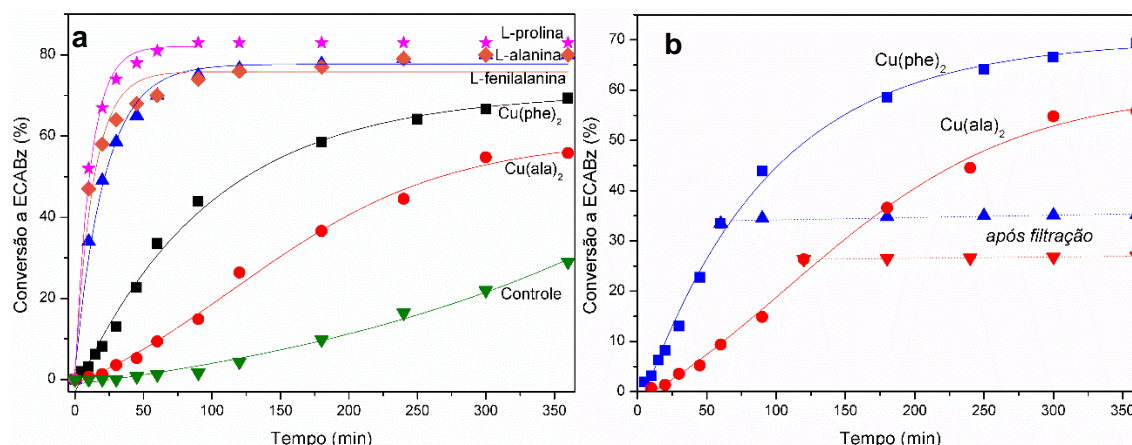


Figura 43. Dados de conversão em função do tempo para a reação de condensação entre ECA e Bz, formando o produto ECABz (condições de reação: 60 °C, concentração de substratos igual a 1 mmol L⁻¹, utilizando 2% mol de catalisador em relação ao Bz, sendo monitoradas por 6 h, 360 min). (a) comparação entre as atividades catalíticas de Cu(phe)₂, Cu(ala)₂, L-alanina, L-fenilalanina e L-prolina, além do monitoramento da reação controle. (b) Teste de “Sheldon” para os catalisadores Cu(ala)₂ e Cu(phe)₂.

Os valores de TOF para os aminoácidos ficaram acima de 35 h⁻¹, enquanto para Cu(ala)₂ foi de 4,7 h⁻¹ e para Cu(phe)₂ foi de 16 h⁻¹ (Tabela 14). Mesmo com valores baixos de TOF, os complexos de cobre(II) apresentaram-se mais eficientes que a reação controle, sem o uso de catalisador, em um fator de 9 vezes para Cu(ala)₂ e de 32 vezes para Cu(phe)₂ – razão entre a conversão apresentada pelos catalisadores a 60 min e a conversão observada na reação controle no mesmo intervalo de tempo. Além disso, Cu(phe)₂ se mostrou 4 vezes mais ativo que seu análogo Cu(ala)₂, ou seja, mais básico, como já observado anteriormente.

Tabela 14. Valores de TOF determinados nos 60 minutos iniciais de reação para os catalisadores da condensação entre ECA e Bz em metanol a 60 °C.

Catalisador	Cu(ala) ₂	Cu(phe) ₂	L-alanina	L-fenilalanina	L-prolina
TOF (h ⁻¹)	4,7 ± 0,31	16 ± 0,8	35 ± 1,1	35 ± 1,3	41 ± 1,4

A baixa atividade dos catalisadores baseados em cobre(II) em comparação aos aminoácidos utilizados como ligantes, pode ser explicada pela menor basicidade dos nitrogênios amínicos dos aminoácidos quando encontram-se coordenados ao íon metálico, e/ou ao mais difícil acesso dos reagentes ao sítio ativo básico quando o aminoácido está coordenado (comprometido com a ligação Cu(II)–N) em comparação aos aminoácidos puros, uma vez que esses estão em meio homogêneo e o grupo amino, o provável responsável pela atividade, está livre.

Embora os resultados catalíticos envolvendo os complexos de cobre foram inferiores aos apresentados pelos ligantes livres, três fatos importantes devem ser destacados neste estudo:

- (i) esse é o primeiro relato do uso dessa classe de complexos de cobre(II) aminoácidos como catalisadores em reações de condensação de Knoevenagel; o grupo amino, mesmo coordenado ao centro de Cu(II) parece ser ativo nessas reações, sendo que defeitos estruturais podem levar à geração de sítios catalíticos [27,174];
- (ii) os complexos Cu(ala)₂ e Cu(phe)₂ são totalmente recuperados após 6 h de reação sem perdas mássicas significantes e sem alterações estruturais, uma vez que os difratogramas pós catálise são idênticos aos pós síntese, possibilitando o reuso dos sólidos catalíticos e;
- (iii) os aminoácidos livres não são robustos frente à condensação de Knoevenagel, sendo consumidos ao final da reação, sem possibilidade de recuperação.

Após 6 h de reação as soluções das reações catalisadas pelos aminoácidos puros foram analisadas por CG-EM e não foi detectado nenhum pico referente ao íon molecular dos aminoácidos L-fenilalanina e L-alanina. Em contrapartida, identificou-se a presença das iminas provenientes da condensação entre o benzaldeído e o aminoácido (alanina ou fenilalanina) – $m/z = 132$ para L-*N*-(benzilideno)alanina e $m/z = 208$ para L-*N*-(benzilideno)fenilalanina, os produtos de condensação entre Bz e alanina e Bz e fenilalanina, respectivamente. Não foi observado o iminoácido derivado da prolina, sendo possível identificar esse aminoácido na mistura de reação por CG-EM ($m/z = 70$, compatível com o íon molecular da pirrolidina, produto da descarboxilação da prolina).

Espera-se que nas reações catalisadas por aminoácidos, os mesmos atuem como base, deprotonando o composto metilênico [21,22,178,179], seguindo o mecanismo geral para a condensação de Knoevenagel mediada por base, já discutido (Figura 38). O consumo dos aminoácidos para a formação das iminas correspondentes pode ser explicado pela reação de condensação entre um aldeído e uma amina primária em meio ácido (Figura 44). A protonação da carbonila do aldeído leva a um ataque nucleofílico do grupo amino, seguido da eliminação de uma molécula de água, gerando o íon imínio. Por abstração do próton da espécie carregada, há a formação da imina correspondente, sendo possível que esse passo ocorra no meio de reação entre Bz e ECA na presença dos aminoácidos livres, justificando o consumo dos mesmos e a formação dos iminoácidos.

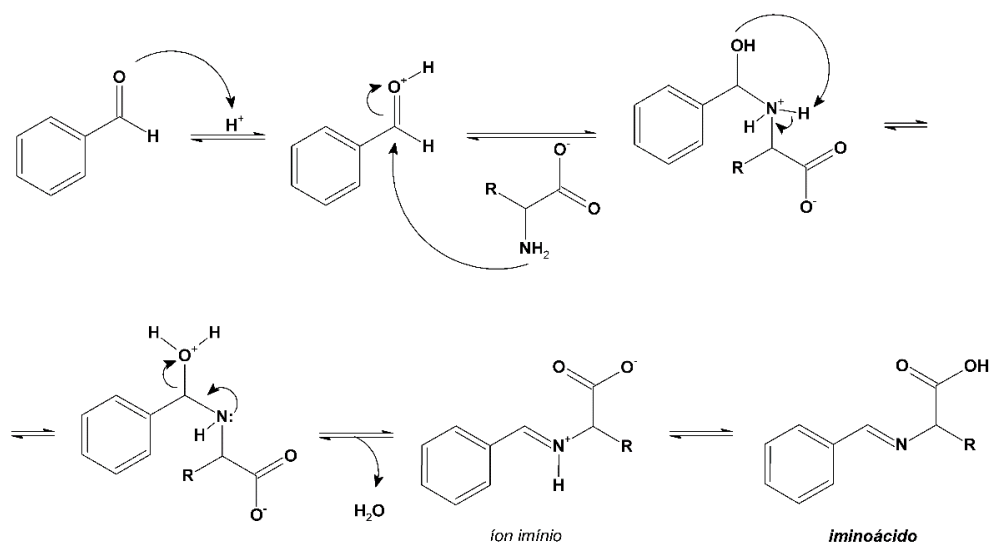


Figura 44. Proposta de mecanismo para a reação entre benzaldeído e um aminoácido genérico, formando a imina correspondente. Produtos: $R = -CH_3$, L-*N*-(benzilideno)alanina; $R = -CH_2C_6H_5$, L-*N*-(benzilideno)fenilalanina.

O consumo da alanina e da fenilalanina demonstra que mesmo com elevada atividade e altos valores de TOF, essas espécies não são aptas para atuarem como catalisadores, visto que não são regeneradas ao final do ciclo catalítico. Essa desvantagem apresentada pelos aminoácidos livres é contornada pelos complexos de cobre(II), uma vez que são recuperados do meio de reação sem modificações estruturais e ainda são ativos em ciclos catalíticos subsequentes.

Para comprovar a heterogeneidade dos catalisadores, foram feitos testes de filtração à temperatura de reação, também denominados “testes de Sheldon” [180] com ambos os complexos $Cu(ala)_2$ e $Cu(phe)_2$ na reação de condensação entre ECA e Bz em metanol (Figura 43b).

Esse teste é uma ferramenta experimental utilizada para avaliar se há atividade catalítica mesmo após a retirada do catalisador sólido do meio de reação. Caso isso ocorra fica inferido que o catalisador sólido (e, portanto, envolvido na catálise heterogênea) de alguma forma foi solubilizado no meio de reação ou gerou espécies em solução que apresentam atividade catalítica na reação investigada [180].

O procedimento consiste em filtrar a solução da reação catalítica na temperatura que está sendo estudada, em um certo tempo em que ainda não seja observada conversão total ao produto (de tal forma a remover o catalisador sólido do meio de reação) e seguir analisando a composição do filtrado [180] de modo a investigar se a solução de reação apresenta incremento no valor da conversão. Não havendo variação na conversão após a retirada do catalisador, pode-se inferir que não há espécies catalíticas em solução que possam levar a um aumento da conversão e o sistema

catalítico é de fato heterogêneo. Caso haja variação na taxa de conversão após a separação do catalisador sólido, pode-se dizer que há espécies em solução que continuam catalisando a reação, podendo ter havido quebra da estrutura do sólido e lixiviação de espécies catalíticas ou ainda novas espécies catalíticas foram originadas.

Para as reações estudadas, as filtrações foram feitas a 60 °C (temperatura de estudo), após 60 minutos para o catalisador Cu(phe)₂ e após 120 minutos para o Cu(ala)₂ (os tempos para separação do catalisador foram escolhidos após o monitoramento do desenvolvimento da reação, sendo observado que em 60 e 120 minutos atingiu-se a metade da conversão total para cada sistema).

Os resultados obtidos com o “teste de Sheldon” indicam que ambos os catalisadores atuam em processos catalíticos heterogêneos, visto que após a separação a quente de ambos os catalisadores não foi observada variação significativa nos valores de conversão (linhas pontilhadas, Figura 43b).

Portanto, a impossibilidade de recuperação dos aminoácidos livres quando utilizados como catalisadores e o “teste de Sheldon” realizado para ambos os complexos comprovam as vantagens do estudo e o uso de Cu(ala)₂ e Cu(phe)₂ em reações dependentes de sítios básicos, em comparação com os ligantes aminoácidos, pois ambos os complexos são catalisadores essencialmente de fase heterogênea, sendo recuperáveis após o ciclo catalítico e passíveis de reutilização como foi demonstrado (Tabela 13).

A eliminação do período de indução na reação em metanol possibilitou uma melhor investigação a respeito da influência da temperatura do sistema. A condensação entre ECA e Bz foi monitorada nas mesmas condições, utilizando 2% mol de catalisador, apenas alterando a temperatura em intervalos de 10 °C entre 30 e 60 °C (abaixo do ponto de ebulição do metanol) por 6 h (Figura 45). Esse estudo foi realizado apenas com o complexo com o aminoácido fenilalanina visto que em todos os testes catalíticos o complexo Cu(phe)₂ mostrou-se mais ativo que o Cu(ala)₂.

Um perfil de crescimento exponencial é observado para todas as temperaturas investigadas no estudo (Figura 45a), sugerindo uma lei de velocidade de primeira ordem, porém não foram realizados experimentos adicionais para confirmar tal observação.

Observa-se que todos os dados convergem a uma equação exponencial de primeira ordem, exceto para a reação realizada a 30 °C, porém a linearização dos pontos não foi efetiva para a obtenção de valores de velocidade inicial e constantes de velocidade. Isso sugere que há fatores adicionais no sistema que podem influenciar o mecanismo da reação, tais como adsorção dos substratos no sólido, bem como permeação das espécies pelo sólido e outras características da catálise heterogênea [181,182].

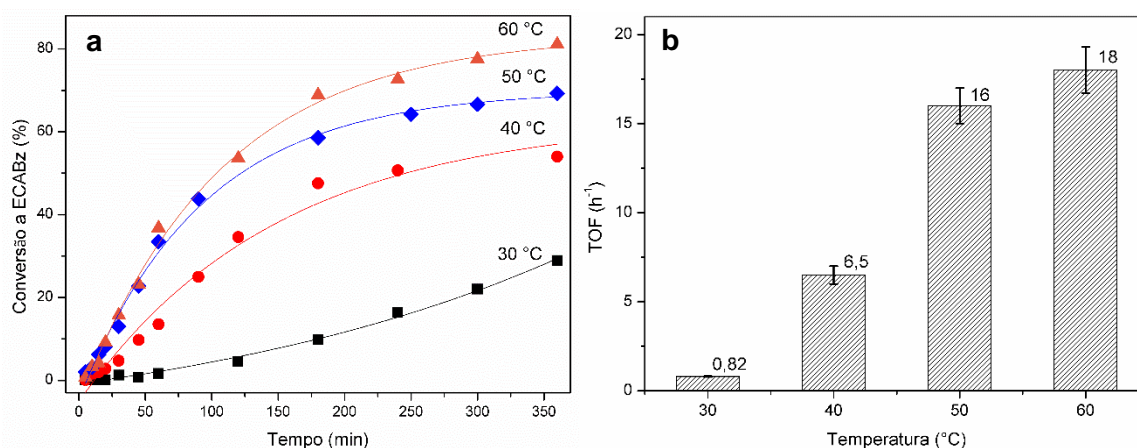


Figura 45. Reação de condensação entre ECA e Bz catalisada por Cu(phe)₂: (a) conversão em função do tempo em diferentes temperaturas (de baixo para cima): 30, 40, 50 e 60 °C; (b) valores de TOF (h⁻¹) em função da temperatura (os valores de TOF foram determinados aos 60 minutos de reação).

É notável a queda da atividade catalítica com a diminuição da temperatura, como esperado pela análise termodinâmica. Durante a primeira hora de reação o catalisador se comporta de maneira semelhante tanto a 50 como a 60 °C, sendo que a diferença de atividade é observada após as duas primeiras horas de reação, com a diminuição na velocidade de formação de ECABz a 50 °C quando comparada à reação realizada a 60 °C.

Os valores de TOF foram calculados nos primeiros 60 minutos de reação, tempo onde não haviam sido atingidos os equilíbrios para os sistemas (Figura 45b). A 30 °C ainda foi observado um período de indução de aproximadamente 20 minutos, mas mesmo assim o valor de TOF foi estimado; isso pode indicar que não há energia suficiente no sistema para que seja atingido o estado de transição.

Como os complexos foram recuperados após o término das reações sem indícios de alteração estrutural, testou-se a capacidade de reciclabilidade de Cu(phe)₂. Após ser separado do meio de reação, lavado exaustivamente com acetato de etila e metanol e seco a 80 °C por 6 h, sólido foi utilizado em uma nova reação catalítica de condensação entre ECA e Bz nas mesmas condições adotadas no primeiro uso (em metanol a 60 °C).

A conversão foi acompanhada nos primeiros 60 minutos de reação, obtendo-se um valor de TOF de 17,4 h⁻¹, sendo que o obtido no primeiro uso foi de 18,0 h⁻¹ (Tabela 15). O sólido foi recuperado e utilizado em mais 3 ciclos catalíticos sem quedas expressivas no valor do TOF, indicando que o complexo não perde a sua atividade catalítica, ao contrário dos aminoácidos puros que não podem ser recuperados do meio (Figura 43a e Figura 44).

Tabela 15. Valores de TOF (h^{-1}) determinados após 60 min de reação para o catalisador $\text{Cu}(\text{phe})_2$ na reação entre ECA e Bz em metanol a 60 °C e também para seus reusos.

Ciclo	1° uso	1° reuso	2° reuso	3° reuso
TOF (h^{-1})	$18,0 \pm 1,3$	$17,4 \pm 1,2$	$17,6 \pm 1,1$	$17,3 \pm 1,3$

Na Figura 46 é apresentada uma proposta de ciclo catalítico para a reação catalisada por complexos cobre(II)-aminoácidos. Essa proposta foi baseada nas evidências experimentais de reatividade aqui observadas e nos mecanismos propostos por Polozij e colaboradores [27] e Valvekens e colaboradores [174] em 2014, para as reações de condensação de Knoevenagel catalisadas por sistemas onde há a cooperação entre um sítio ácido e um básico vicinal. Vale ressaltar que esta é uma proposta especulativa, visto que se faz necessário um suporte espectroscópico para identificação de intermediários. No entanto, baseado nos resultados aqui encontrados é um modelo que se adéqua às observações de reatividade tanto para $\text{Cu}(\text{ala})_2$ como para $\text{Cu}(\text{phe})_2$.

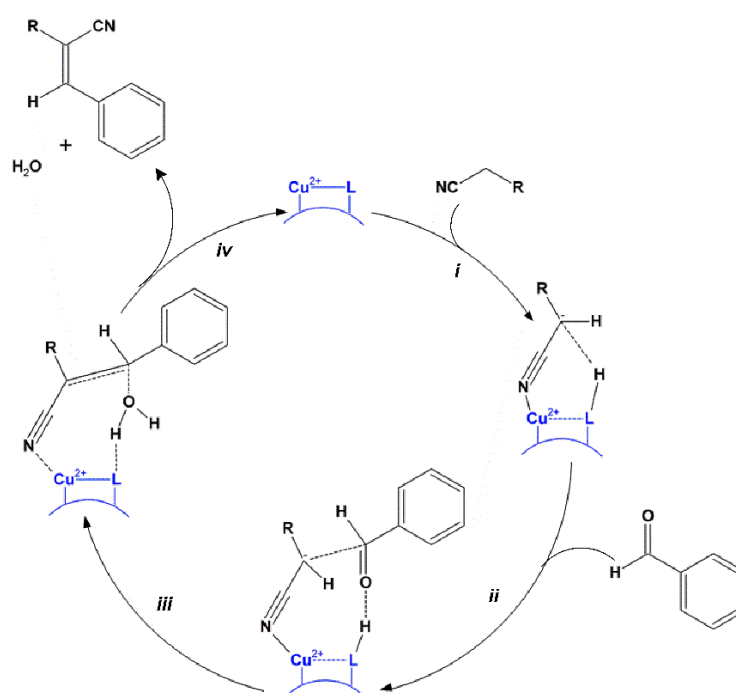


Figura 46. Proposta simplificada para o mecanismo da reação de condensação de Knoevenagel entre benzaldeído e um composto metilênico ativado, catalisada por complexos do tipo cobre(II)-aminoácido, onde $\text{L} = \text{N}$ ou O (baseado nos resultados desse trabalho e relatos na literatura [27,174]).

Em uma primeira etapa, a aproximação do composto metilênico ao centro de cobre(II) pode polarizar a ligação Cu(II)–L do complexo, onde L é o átomo doador do aminoácido ligante, podendo ser nitrogênio ou oxigênio (i). A coordenação do metileno pelo grupo substituinte retirador de densidade eletrônica ao cobre(II) causaria uma diminuição da ordem de ligação Cu(II)–L, possibilitando a interação do átomo doador L ao hidrogênio metilênico, abstraindo o próton (ii). Nessa etapa poderia haver uma interação da carbonila do benzaldeído com esse intermediário, ocorrendo a protonação do oxigênio e formação da ligação C–C (iii). Por rearranjo de cargas o intermediário formado levaria a insaturação, com a eliminação de uma molécula de água e do produto de condensação (iv), seguido da regeneração do catalisador, podendo ser iniciado mais um ciclo catalítico (Figura 46).

1.3.2.3. Reações catalisadas por base: adição de Michael

A adição de Michael (também conhecida por adição-1,4 ou adição conjugada) se caracteriza pela adição de um carbono nucleofílico estabilizado (o doador de Michael) a uma insaturação ativada (o aceptor de Michael) [8,30,35,183].

O doador de Michael pode ser um aldeído, cetona, nitrila ou compostos metilênicos substituídos com grupos retiradores de densidade eletrônica, assim como na condensação de Knoevenagel. O aceptor de Michael necessita ser ativado como, por exemplo, compostos carbonílicos α,β -insaturados [17]. Pelo mecanismo aceito, a primeira etapa consiste na desprotonação do doador de Michael pelo catalisador básico, gerando o nucleófilo. Essa espécie ataca então o aceptor de Michael pela posição 4 formando o íon enolato por rearranjo de cargas. A função cetona é regenerada a partir da protonação do enolato, seguida do equilíbrio ceto-enólico, caracterizando a adição-1,4 (Figura 47) [35].

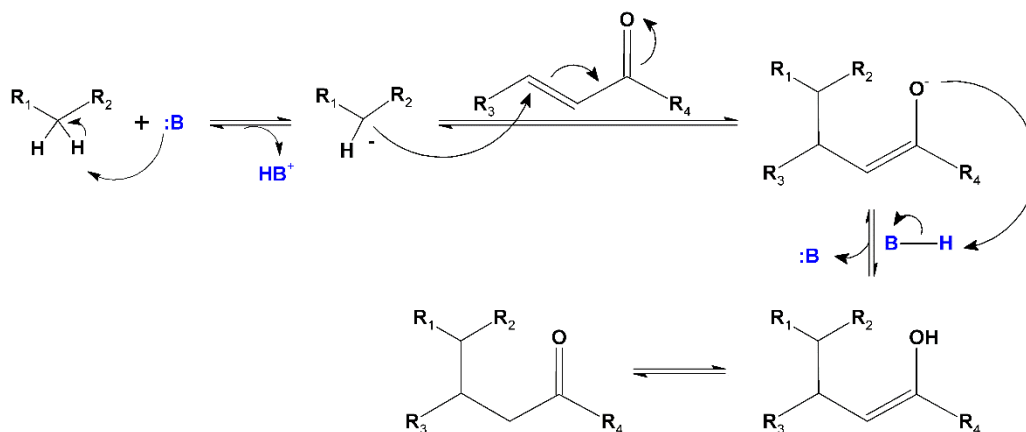


Figura 47. Mecanismo geral para a reação de adição de Michael catalisada por base (:B).

Devido às propriedades básicas apresentadas pelos complexos Cu(ala)₂ e Cu(phe)₂ como catalisadores da condensação de Knoevenagel, a adição de Michael pareceu ser uma reação interessante no prosseguimento dos estudos catalíticos aqui iniciados. Além de ser catalisada essencialmente por base, a reação de Michael pode gerar produtos com um centro de quiralidade, quando $R_1 \neq R_2$ ou $R_3 \neq H$, ou ainda diastereoisômeros, quando ambos os reagentes são pró-quirais (Figura 47) [33,184]. Como os complexos de cobre preparados nesse trabalho possuem centros de quiralidade, pode-se estudar a estereosseleção do catalisador, investigando se há formação de enantiômeros e/ou diastereoisômeros preferenciais.

Os complexos foram então investigados como catalisadores em reações de adição de Michael. Os aceptores de Michael testados nessas reações foram os compostos metil vinil cetona (MVK) e *trans*-4-fenil-3-buten-2-ona (ou benzilidenoacetona, PBO), diferenciando-se entre si pela disponibilidade da insaturação, terminal no primeiro caso e *trans*-substituída no segundo. Os doadores de Michael escolhidos foram MN, ECA, EAA e também 2-oxíciclopentanocarboxilato de etila (EOC), sendo que os três primeiros já foram testados nas reações de Knoevenagel utilizando Cu(ala)₂ e Cu(phe)₂ como catalisadores. O composto EOC possui pK_a na faixa de 5, sendo o mais ácido dos doadores, tendo na sequência MN, ECA e EAA.

Os possíveis produtos de adição formados, assim como os reagentes utilizados, estão listados na Figura 48. Os produtos receberam códigos referentes aos reagentes que os originaram para melhor compreensão; por exemplo, MN-MVK corresponde à molécula obtida da adição entre MN e MVK e assim sucessivamente.

Para todas as reações utilizando PBO comoceptor de Michael a 50 °C, não se observou a formação dos produtos esperados, tampouco de outros subprodutos. A mais baixa reatividade do PBO quando comparada à MVK é esperada e explicada pela presença do grupo fenila ligado à insaturação. Esta ligação C=C é mais estabilizada na benzilideno acetona do que na MVK devido à formação de um sistema π conjugado com a fenila, aumentando a deslocalização eletrônica e tornando o composto α,β -insaturado mais estável frente a adição nucleofílica [31]. Assim, a maior reatividade da MVK, além de ser explicada pela maior instabilidade da insaturação β -carbonia, deve-se também à estabilidade adicional do íon enolato formado, levando mais rapidamente à geração do produto de adição [8,31].

As reações utilizando MVK comoceptor de Michael foram realizadas com os quatro doadores (Figura 48) nas temperaturas de 25, 40 e 60 °C. A partir dos dados obtidos das condensações de Knoevenagel sabe-se que o carbânion de MN pode ser gerado a 40 °C enquanto os de ECA e EAA são formados a 80 °C com os catalisadores

avaliados. Entretanto, foram escolhidas temperaturas mais baixas na tentativa de se obter produtos com elevado excesso enantiomérico (ee), ou seja, que os catalisadores pudessem levar à formação de um enantiômero majoritariamente, pois altas temperaturas podem acarretar em racemização dos produtos [178] caso a estereosseletividade não seja tão pronunciada. Foram testados os catalisadores Cu(ala)₂ e Cu(phe)₂ em 2% em quantidade de matéria em relação aos reagentes.

Doadores Aceptores					
	 EOC	 MN	 ECA	 EAA	
 MVK	 EOC-MVK	 MN-MVK	 ECA-MVK	 EAA-MVK	
 PBO	 EOC-PBO	 MN-PBO	 ECA-PBO	 EAA-PBO	

Figura 48. Estruturas dos aceptores (primeira coluna, MVK em vermelho e PBO em azul) e doadores (primeira linha, MN, ECA, EAA e EOC) de Michael avaliados nesse trabalho e também os possíveis produtos de adição ao centro, obtidos utilizando tanto MVK (penúltima linha de compostos) e PBO (última linha).

Ao se utilizar o complexo de cobre(II) baseado em alanina não foi observada a formação de produto para as reações realizadas a 25 nem a 40 °C. Obteve-se apenas a conversão de 5,6% para a formação de EOC-MVK catalisada a 60 °C. Esse modesto rendimento, assim como a não atividade do material em outras condições, podem ser resultado da baixa basicidade do catalisador, como já observado para as condensações de Knoevenagel.

Quando o catalisador Cu(phe)₂ foi utilizado os resultados foram distintos do sólido de alanina, obtendo-se os produtos de interesse em todas as condições testadas (Figura 49a). A identidade dos produtos esperados foi confirmada por análise de GC-EM das soluções finais de reação, além da comparação com tempos de retenção para padrões

das amostras previamente preparados (cromatogramas e espectros de massa não apresentados) [134,185].

A análise de ICP dos filtrados das reações não indicou lixiviação de espécies de cobre. A análise de DRXP do catalisador após todas as reações apresentou o mesmo perfil de difração do sólido antes de ser utilizado, o que corrobora à ideia de que a estrutura do material catalítico foi mantida íntegra durante o ciclo catalítico. O catalisador foi quimiosseletivo, uma vez que foram detectados apenas os produtos de adição-1,4, sem observação de produtos de adição 1,2 ou 1,3 e de nenhum outro subproduto.

Observa-se inicialmente que com o aumento da temperatura de reação houve um aumento dos valores de conversão aos produtos de adição em todas as reações. De 25 para 40 °C as atividades praticamente dobraram (exceto para a reação entre EOC e MVK que teve um acréscimo de 8 vezes) e de 40 para 60 °C os valores de conversão aumentaram em média 1,5 vezes.

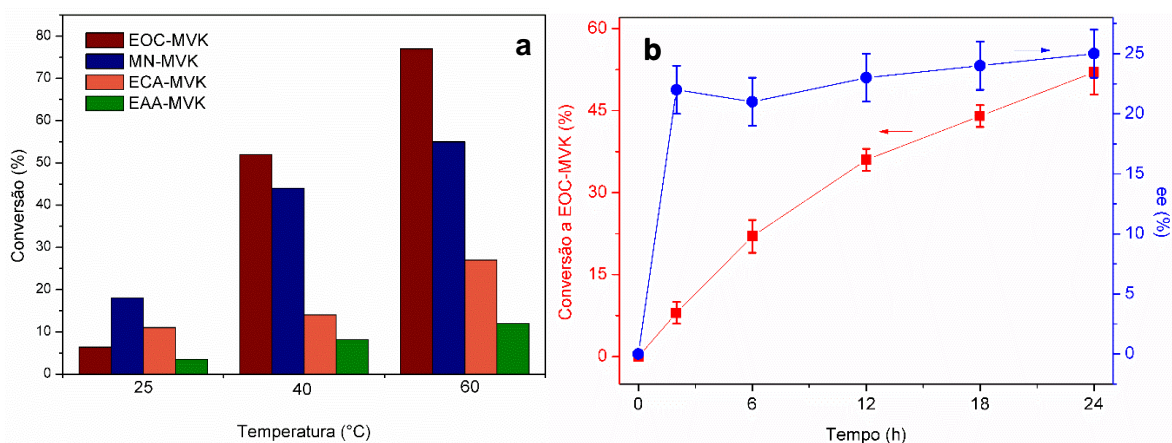


Figura 49. Resultados de conversão para a formação dos produtos de adição de Michael catalisada por Cu(phe)₂: (a) formação de EOC-MVK, MN-MVK, ECA-MVK e EAA-MVK a 25, 40 e 60 °C após 24 h de reação; (b) variação da conversão (linha vermelha) e excesso enantiomérico (linha azul) em função do tempo, para a reação catalítica de obtenção de EOC-MVK a 40 °C.

Outra tendência observada na Figura 49 está relacionada à ordem de acidez: quanto menor o valor de pK_a do doador de Michael, maior o valor de conversão observado – exceto para a reação a 25 °C, onde houve baixa conversão para a formação do composto EOC-MVK, proveniente do doador com $pK_a \approx 5$. Isso corrobora à hipótese de que o catalisador Cu(phe)₂ apresenta sítios ativos básicos moderados, uma vez que sua atividade acompanha a ordem de acidez dos substratos, estando relacionado ao passo de desprotonação do doador de Michael (Figura 47). Essa mesma característica já havia sido observada nas reações de condensação de Knoevenagel, assim como a

menor força dos sítios básicos presentes em Cu(ala)₂ quando comparado ao complexo com ligantes fenilalanina.

Para a reação entre MN e MVK, ao aumentar a temperatura de reação de 25 para 40 °C foi atingida uma conversão de 44% seguida de destruição parcial do catalisador, assim como observado na condensação de Knoevenagel. Para o composto EAA observou-se um pequeno aumento de conversão para 8,2%, condizente com a dificuldade em abstração do próton deste substrato menos ácido e formação do carbânion ativo. O composto EOC-MVK foi obtido com uma conversão de 52%, o que desperta interesse na obtenção de moléculas com centros de quiralidade. Esse rendimento foi aumentado para 77% a 60 °C, mantendo a mesma concentração de Cu(phe)₂, 2% mol e sem observar destruição ou modificação da estrutura do catalisador. Para o composto ECA-MVK a conversão foi de 27% na mesma temperatura (Figura 49a).

Tanto os produtos EOC-MVK como ECA-MVK possuem um centro de quiralidade (Figura 48), despertando interesse para investigação da estereosseleção que pode ser alcançada com o uso de Cu(phe)₂ como catalisador. O excesso enantiomérico (ee) foi determinado apenas para a reação entre EOC e MVK, por apresentar as maiores conversões a 40 °C, por CG com uso de coluna quiral (Figura 49b). Primeiramente analisou-se uma mistura racêmica, sendo resolvidos os picos dos dois enantiômeros e depois analisou-se as alíquotas das reações catalíticas em diferentes tempos. A partir da comparação entre a razão de áreas da mistura racêmica e do extrato da reação, pode-se determinar a seletividade em relação a um dos enantiômeros (ee), mas sem conhecer sua configuração específica.

Pode-se observar na síntese do EOC-MVK catalisada por Cu(phe)₂ um crescimento contínuo na taxa de conversão com o tempo (Figura 49b). Já nas duas primeiras horas de reação é possível observar o excesso enantiomérico na faixa dos 22%, que se mantém constante até as 24 h de acompanhamento da reação. Isso indica que há uma certa estereosseletividade do catalisador desde o início da reação, sem processos de racemização e/ou isomerização ao longo do tempo.

Para investigar se há a possibilidade de aumento de ee, pode-se diminuir a temperatura do sistema ou utilizar maiores quantidades de catalisador [134], de modo a estimular a indução assimétrica por fatores termodinâmicos e cinéticos respectivamente.

1.3.2.4. Reações catalisadas por base: adição aldólica e oxa-Michael

As reações de adição aldólica e oxa-Michael, ambas dependentes de catalisadores básicos, também foram testadas. Os mecanismos das reações são similares aos já apresentados e são dependentes de bases para formar espécies ativas.

A adição aldólica é a reação entre compostos carbonilados que leva, como produto direto, o aldol, ou seja um composto β -hidroxicarbonilado [13–15]. Esse composto pode ainda sofrer uma desidratação em temperaturas mais altas, gerando um carbonilado α,β -insaturado conjugado, estabilizado por ressonância, caracterizando a condensação aldólica. No mecanismo para a reação entre uma cetona enolizável e um aldeído catalisada por base (Figura 50) há a formação do íon enolato, estabilizado por ressonância, a partir da desprotonação do carbono α -carbonila da cetona. Esse nucleófilo ataca então o aldeído, formando a ligação C–C e esse intermediário reage com a base protonada, regenerando o catalisador e formando a β -hidroxicetona [13,15]. Em temperaturas mais elevadas, o aldol pode sofrer ainda mais um ataque do catalisador básico, sendo desprotonado mais uma vez o carbono α -carbonila, gerando o produto de desidratação, uma cetona α,β -insaturada (Figura 50).

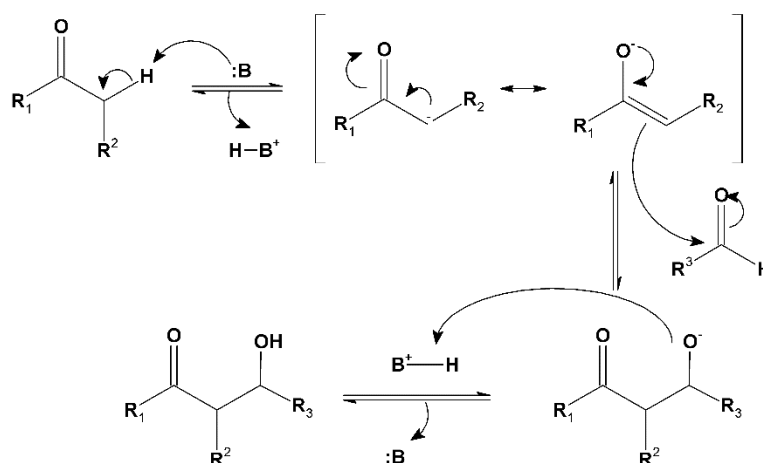


Figura 50. Mecanismo geral para a reação de adição aldólica entre uma cetona (R_1COR_2) e um aldeído (R_3CHO) catalisada por base ($:B$).

Os complexos $Cu(ala)_2$ e $Cu(phe)_2$ foram testados como catalisadores nas condensações entre acetona e benzaldeído (Bz) e também entre acetona e isobutiraldeído (Iso) [136]. As reações foram conduzidas a 25 °C, utilizando a própria acetona como solvente e DMF como co-solvente e empregando-se 10% mol de catalisador em relação ao aldeído (Bz ou Iso). Esperava-se detectar no meio de reação os produtos diretos da condensação aldólica (Bz-aldol e Iso-aldol) ou mesmo os produtos de desidratação (Bz-desid e Iso-desid) (Figura 51). As reações foram conduzidas à temperatura ambiente para evitar a desidratação do aldol.

As reações com ambos os aldeídos, empregando os dois catalisadores testados não levaram aos produtos de interesse. Não foram observados picos referentes aos produtos nos cromatogramas resultantes das análises das reações, sendo observados apenas os referentes aos reagentes de partida. Não foram realizados testes em

temperaturas mais altas porque o interesse nessa reação está na formação de centros de quiralidade (carbono contendo a hidroxila) que são perdidos após desidratação em temperaturas mais elevadas. A baixa acidez da acetona ($pK_a \approx 20$) pode justificar a não obtenção dos produtos de conjugação. Como visto para as reações de Knoevenagel, ambos os catalisadores conseguem desprotonar compostos de pK_a próximo a 9 sem danos estruturais.

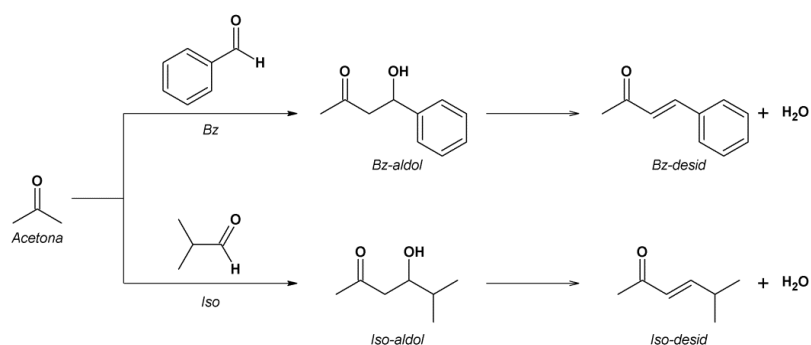


Figura 51. Reação de condensação aldólica entre acetona e Bz ou isobutiraldeído (Iso), podendo formar os respectivos produtos aldol (Bz-aldol e Iso-aldol) ou os de desidratação (Bz-desid e Iso-desid).

Assim como na reação de Michael, a adição oxa-Michael caracteriza-se pelo ataque de um nucleófilo a uma insaturação ativada; porém essa última utiliza alcóxidos (provenientes da desprotonação de álcoois via catálise básica) como nucleófilos, podendo ser produzidos β -hidroxicetonas, ésteres e amidas, heterocíclicos oxigenados, β -aminoálcoois e produtos naturais [186].

Como reação teste, visando à obtenção de compostos contendo centros estereogênicos, reagiu-se PBO e o metanol, esperando-se obter o éter 4-metóxi-4-fenil-2-butanona (PBO-OMe), em uma reação típica de adição de álcool a ligações C=C (Figura 52).

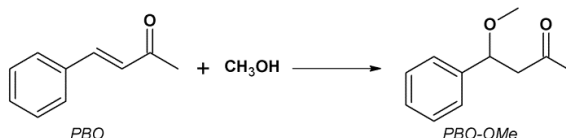


Figura 52. Reação de adição oxa-Michael entre PBO e metanol, formando o éter β -carbonílico, PBO-OMe.

Nas reações realizadas a 25 °C, utilizando 20% mol de catalisador (Cu(ala)₂ ou Cu(phe)₂), em relação ao PBO, e metanol como solvente (excesso de álcool de 50 vezes) não foi possível detectar o éter correspondente e nenhum outro produto de reação. Isso

também pode ser explicado pela baixa basicidade dos catalisadores para desprotonação do metanol ($pK_a \approx 15,5$). Novamente, não é interessante explorar temperaturas mais altas de reação devido à possível racemização do produto quiral, caso formado. Esses últimos dois testes demonstram mais uma vez a basicidade moderada dos catalisadores cobre(II) aminoácidos frente a reações dependentes de nucleófilos.

I.3.3. Considerações parciais

Nesta etapa do trabalho foi otimizada a rota sintética para obtenção de complexos mononucleares de Cu(II) contendo duas unidades dos aminoácidos L-alanina e L-fenilalanina como ligantes, coordenados pelos grupos amino e carboxilato em *trans*, denominados Cu(ala)₂ e Cu(phe)₂.

Em meio solvotérmico percebeu-se que os aminoácidos promoveram a redução do Cu(II) para Cu⁰, inconveniente que foi contornado com a síntese direta dos materiais em DMF, à temperatura ambiente e atmosfera dinâmica. Os complexos de geometria pseudo octaédrica apresentaram-se na forma de polímeros de coordenação, onde o grupo carboxilato de uma unidade de complexo está ligado axialmente ao centro metálico de outro complexo, formando uma rede robusta e estruturada.

Em ambos os complexos foram observadas evidências de que os centros de Cu(II) estavam indisponíveis para atuarem como catalisadores ácidos de Lewis frente a reações de formação e/ou hidrólise de acetais, cianossililação do benzaldeído, cicloadição 1,3-dipolar e acoplamento triplo para a formação de propargilaminas. Os compostos também foram inativos frente a oxidação do cicloocteno.

Curiosamente os materiais demonstraram propriedades básicas ao atuarem como catalisadores ativos na reação de condensação de Knoevenagel e seletivos na adição de Michael, ambas as reações importantes na formação de ligações C–C. Os sítios básicos presentes nos complexos investigados como catalisadores aparentam ser de força moderada pois atuam na desprotonação de compostos metilênicos ativados de pK_a até 9.

Para a condensação de Knoevenagel foi estudada a reação entre benzaldeído e cianoacetato de etila, catalisada por Cu(phe)₂, que apresentou maior basicidade. O catalisador foi ativo, estável e sem lixiviação no meio de reação, sendo considerado um catalisador de fase heterogênea e podendo ser recuperado e reutilizado sem quedas na atividade catalítica por até 3 ciclos, nas reações feitas em metanol.

Devido à presença de centros de quiralidade nos catalisadores, estudou-se a indução assimétrica na síntese enantiosseletiva. A adição de Michael, reação entre uma carbonila α,β-insaturada e um nucleófilo pode gerar produtos com centro de quiralidade e foi escolhida para investigar essa possível indução. Novamente, Cu(phe)₂ apresentou maior basicidade que Cu(ala)₂ e foi utilizado na adição entre metil vinil cetona e 2-oxociclopentanocarboxilato de etila, rendendo conversão considerável e excesso enantiomérico na faixa dos 22 % a 40 °C, mostrando que o catalisador, além de atuar como uma base, também pode induzir à formação de um enantiômero preferencial, abrindo um campo de pesquisa com novas propriedades observadas em complexos clássicos da química inorgânica.

CAPÍTULO II

Propriedades ácidas de metaloporfirinas
e seu estudo frente a reações de
acetalização de compostos carbonilados

II.1. Objetivos Específicos

- i. Avaliar a atividade catalítica de metaloporfirinas de primeira e segunda geração baseadas nos metais Al(III), Co(II), Cu(II), Fe(III), Mn(III), Sn(IV), Zn(II) e Zr(IV) frente a reação de acetalização do benzaldeído. Relacionar propriedades estruturais e eletrônicas à atividade observada.
 - ii. Estudar o papel do meio solvente, mistura entre álcoois e ortoéster na reação para formação do benzaldeído diacetal.
 - iii. Verificar o efeito da temperatura, do tempo de reação e da quantidade de catalisador na reação modelo de acetalização, otimizando esses parâmetros.
 - iv. Estudar a variação de diferentes substratos (aldeído, cetona) e grupos protetores (álcoois, ortoéster, glicóis, epóxidos) na reação catalítica investigada.
 - v. Determinar parâmetros físico-químicos de ativação (lei e constantes de velocidade e energia, entalpia e entropia de ativação) para as reações de formação de anéis 1,3-dioxolanos substituídos.
-

II.2. Metodologia

II.2.1. Testes catalíticos

Todas as metaloporfirinas avaliadas nesse trabalho foram previamente sintetizadas e caracterizadas pelo Grupo de Bioinorgânica e Catálise – UFPR [81,82,170,187–196]. A pureza dos complexos preparados foi atestada por cromatografia em camada delgada (CCD) (eluentes: clorofórmio, tolueno ou metanol, dependendo da estrutura do complexo).

II.2.1.1. Reações de acetalização

Descrição geral de um experimento típico: adicionou-se certa massa de metaloporfirina a um frasco cilíndrico (*via*), de volume interno igual a 1,5 mL e tampa de rosca já contendo uma barra magnética adequada. Em seguida adicionou-se o solvente, o agente acetalizante e o aldeído ou cetona, nessa ordem. O frasco foi tampado e alocado em um banho termostatizado já na temperatura de reação, mantido sob agitação magnética constante. Em intervalos de tempo pré-definidos foram retiradas alíquotas com uma seringa de vidro (aproximadamente 25 μ L cada uma) que foram diluídas em 1 mL de acetato de etila. Os produtos foram determinados por CG-EM e quantificados por CG, a partir do método de normalização de áreas.

Variações de quantidades de reagentes, de substratos, de catalisadores e de temperaturas foram realizadas para experimentos diferenciados e estão descritos na Tabela 16.

.

Tabela 16. Condições experimentais para as reações de acetalização de compostos carbonilados catalisadas por metaloporfirinas.

Experimento	Composto carbonilado (n/mmol)	Grupo protetor (n/mmol)	Catalisador (n/mmol)	T / °C
Avaliação do catalisador	Benzaldeído (0,2)	TEOF (0,6) + etanol (12)	AlP, CuP, SnP, FeP, MnP, ZnP, ZrP, HP; Fe ₂ F, Mn ₂ F, Zn ₂ F, Zr ₂ F, H ₂ F; Al ₅ F, Co ₅ F, Sn ₅ F, Fe ₅ F, Mn ₅ F, Zn ₅ F, Zr ₅ F ou H ₅ F (4x10 ⁻³)	70
Avaliação do papel do etanol	Benzaldeído (0,2)	TEOF (0,6) + etanol (12) Etanol (12) TEOF (12) TEOF (0,6) em 1 mL de ACN ou CCl ₄	Fe ₅ F (4x10 ⁻³)	70
Avaliação do papel do TEOF	Benzaldeído (0,2)	TEOF (0,6) + metanol (12) Metanol (12)	Fe ₅ F (4x10 ⁻³)	60
Avaliação da temperatura	Benzaldeído (0,2)	TEOF (0,6) + etanol (12)	Fe ₅ F (4x10 ⁻³)	50, 55, 60, 65 e 70
Avaliação da quantidade de catalisador	Benzaldeído (0,2)	TEOF (0,6) + etanol (12)	Fe ₅ F (1x10 ⁻³ , 2x10 ⁻³ , 4x10 ⁻³ e 8x10 ⁻³)	70
Avaliação de diferentes reagentes	Benzaldeído (0,2) Acetofenona (0,2)	TEOF, metanol, etanol, etilenoglicol, propilenoglicol, glicerol e ciclooctenóxido (12)	Fe ₅ F (2x10 ⁻³)	70 e 60 (para metanol)
Estudo da seletividade	Benzaldeído (0,2)	Etilenoglicol + etanol (6:0, 3:2, 1:2, 1:6 e 0:12)	Fe ₅ F (2x10 ⁻³)	70
Determinação de parâmetros físico-químicos	Benzaldeído (0,2)	Etilenoglicol (12) Propilenoglicol (12)	Fe ₅ F (2.10 ⁻³)	20, 25, 30, 35 e 40

II.3. Resultados e Discussão

II.3.1. Estudos sobre a estrutura do catalisador

Dentre os compostos que se destacam como catalisadores para as reações de acetalização estão ácidos inorgânicos, óxidos, zeólitas, materiais porosos de elevada acidez, complexos inorgânicos, entre outros [127,164,197–200]. Até o presente momento há apenas três relatos na literatura da aplicação de metaloporfirinas como catalisadores em reações de formação de acetais [93–95], sendo que estes complexos apresentam acidez de Lewis suficiente para catalisar reações dependentes de sítios fortes de coordenação [87–92,99–105].

Moghadam e colaboradores [93–95] relatam a reação de acetólise de anéis oxiranos na tentativa de gerar dióis protegidos por 1,3-dioxolanos. O foco dos trabalhos está na proteção da abertura do anel do epóxido e não na reação de acetalização em si, tanto que não são encontrados trabalhos que utilizem metaloporfirinas como catalisadores em estudos sistemáticos de reações de acetalização. Dessa maneira, esse trabalho é o primeiro que relata a acetalização do benzaldeído catalisada por metaloporfirinas com o foco na proteção da função carbonila.

Para os testes iniciais na avaliação da atividade catalítica de metaloporfirinas na formação de acetais escolheu-se o benzaldeído (Bz) como composto carbonilado de interesse, em um sistema contendo ortoformiato de trietila (TEOF) e etanol como acetizantes (Figura 53) [200].

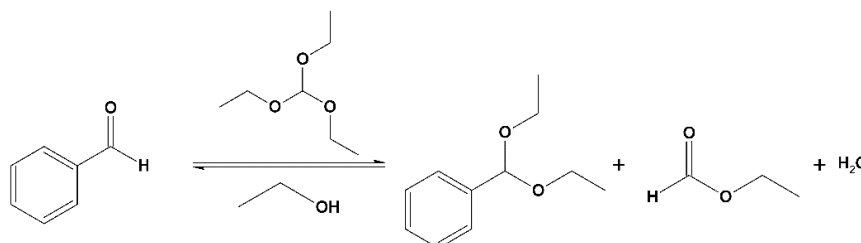


Figura 53. Reação entre benzaldeído, TEOF e etanol, levando a benzaldeído dietil acetal (Bzdea), formiato de etila e água.

Em todos os testes empregou-se a razão molar Bz/TEOF/etanol = 1 : 3 : 60, utilizando 2% mol de (metalo)porfirina como catalisador (em relação ao Bz), etanol como solvente e $[Bz] = 1 \text{ mmol L}^{-1}$ a 70 °C.

Devido ao ineditismo do uso de metaloporfirinas como catalisadores de acetalização, foram investigados complexos com centros metálicos de Al(III), Co(II), Cu(II), Sn(IV), Fe(III), Mn(III), Zn(II) e Zr(IV) e ligantes de primeira – [H₂(TPP)]: porfirina

base livre [tetrakis-5,10,15,20-(fenil)porfirina] – e de segunda geração – [H₂(TDFPP)]: porfirina base livre [tetrakis-5,10,15,20-(2,6-difluorofenil)porfirina] e [H₂(TPFPP)] porfirina base livre [tetrakis-5,10,15,20-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)porfirina] – além dos próprios ligantes puros, as porfirinas base livre (Figura 54). Com exceção dos complexos de Co(II), Cu(II) e Zn(II), que são neutros (visto ser a porfirina base livre um ligante dianiônico), todos os outros complexos com metais em estado de oxidação 3+ e 4+ apresentam o ânion cloreto como contra-íon. Todas essas metaloporfirinas foram previamente sintetizadas, purificadas e caracterizadas pelo Grupo de Bioinorgânica e Catálise – UFPR [170,187,189–191,201].

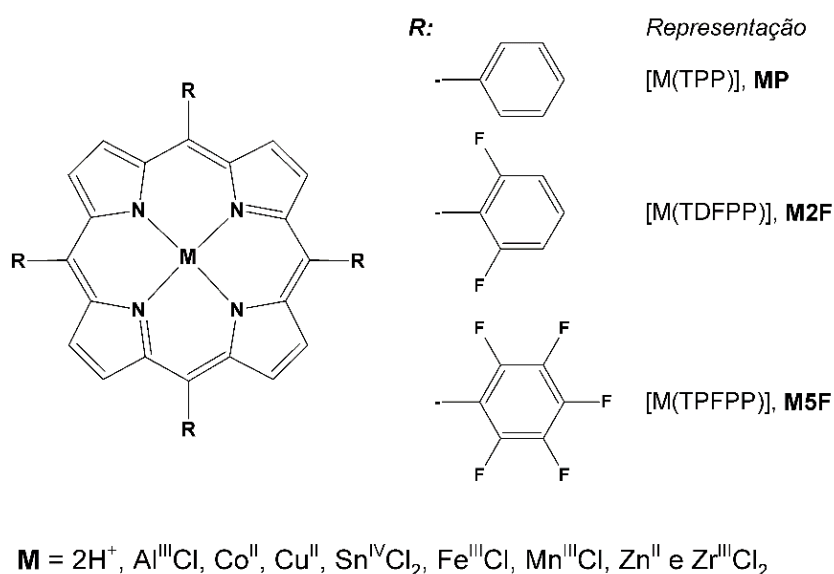


Figura 54. Representação da estrutura das metaloporfirinas estudadas nesse trabalho.

Independente do centro metálico, nenhuma metaloporfirina de primeira geração, baseada no ligante TPP, foi capaz de catalisar a acetalização do benzaldeído nas condições preliminares (Tabela 17). Provavelmente a estrutura do ligante não ativa o metal de maneira eficiente para que a reação seja por ele catalisada, pois não há grupos substituintes no anel porfirínico que retirem a densidade eletrônica do centro metálico, seja por indução ou por ressonância.

Ao analisar os valores de conversão apresentados pelas metaloporfirinas contendo o grupo 2,6-difluorfenila nas posições *meso* do anel macrocíclico, M2F, observa-se uma melhora na atividade catalítica, principalmente para Fe2F, atingindo 23% de conversão após 24 h (Tabela 17).

Ao aumentar o número de átomos de flúor substituintes dos grupos *meso* arílicos de dois para cinco (M2F → M5F) observa-se um aumento significativo nos valores de

conversão, tanto para Fe5F como para Zr5F e Mn5F, sendo atingido um valor de conversão quase total após 3 h de reação para o complexo de ferro(III) (Tabela 17).

Tabela 17. Resultados de conversão em diferentes tempos do benzaldeído ao dietil acetal utilizando metaloporfirinas de primeira e segunda geração como catalisadores^a.

Metaloporfirina	Sigla	Conversão ao acetal Bzdea (%)			
		1 h	3 h	6 h	24 h
Primeira Geração – tetrafenilporfirina, TPP					
[Al(TPP)]Cl	AlP	0	0	0	2,2 ± 0,1
[Cu(TPP)]	CuP	0	0	0	1,2 ± 0,1
[Sn(TPP)]Cl ₂	SnP	0	0	0	4,1 ± 0,3
[Fe(TPP)]Cl	FeP	0	0	0	3,4 ± 0,3
[Mn(TPP)]Cl	MnP	0	0	0	1,5 ± 0,1
[Zn(TPP)]	ZnP	0	0	0	2,6 ± 0,1
[Zr(TPP)]Cl ₂	ZrP	0	0	0	4,1 ± 0,2
[H ₂ (TPP)] ^b	HP	0	0	0	1,3 ± 0,1
Segunda Geração – tetra(2,6-difluorofenil)porfirina, TDFPP					
[Fe(TDFPP)]Cl	Fe2F	0	4,3 ± 0,2	8,4 ± 0,3	23 ± 0,5
[Mn(TDFPP)]Cl	Mn2F	0	0	1,3 ± 0,1	3,7 ± 0,3
[Zn(TDFPP)]	Zn2F	0	0	0	2,5 ± 0,1
[Zr(TDFPP)]Cl ₂	Zr2F	0	0	1,0 ± 0,1	4,0 ± 0,2
[H ₂ (TDFPP)] ^b	H2F	0	0	0	1,2 ± 0,3
Segunda Geração – tetra(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)porfirina, TPFPP					
[Al(TPFPP)]Cl	Al5F	0	0	2,6 ± 0,2	6,9 ± 0,4
[Co(TPFPP)]	Co5F	0	0	1,7 ± 0,3	3,2 ± 0,4
[Sn(TPFPP)]Cl ₂	Sn5F	0	2	11 ± 0,6	28 ± 1,1
[Fe(TPFPP)]Cl	Fe5F	84 ± 1,0	98 ± 1,2	> 99 ± 1,0	> 99 ± 1,0
[Mn(TPFPP)]Cl	Mn5F	0	4,3 ± 0,8	9,2 ± 0,6	41 ± 1,0
[Zn(TPFPP)]	Zn5F	0	0	0	1,8 ± 0,2
[Zr(TPFPP)]Cl ₂	Zr5F	25 ± 1,3	57 ± 1,4	80 ± 1,5	> 99 ± 1,0
[H ₂ (TPFPP)] ^b	H5F	0	0	0	1,4 ± 0,2
Controle ^c		0	0	0	1,1 ± 0,1

^a condições de reação: razão molar Bz/TEOF/etanol = 1:3:60, 2% mol catalisador (em relação ao Bz, a 70 °C e agitação magnética. ^bReações realizadas com as porfirinas base-livre como catalisadores. ^cReação realizada na ausência de catalisador. Todas as reações realizadas em duplicata.

As reações catalisadas pelas porfirinas base livre HP, H₂F e H₅F apresentaram valores de conversão desprezíveis após 24 h, similares ao observado para a reação controle, na ausência de catalisador. Isso mostra que a reação de acetalização é dependente de sítios ácidos presentes no complexo e não no ligante, uma vez que só ocorre na presença de algumas metaloporfirinas, ou seja, depende de centros metálicos ativados.

A partir desses resultados foi possível relacionar a atividade catalítica das metaloporfirinas com dois fatores: 1) a estrutura do ligante e 2) a natureza do centro metálico.

Analisando apenas as metaloporfirinas de ferro(III) e comparando a substituição na posição *meso* dos diferentes ligantes porfirínicos, observa-se que ao aumentar o número de átomos de flúor no grupo *meso* fenila, têm-se um aumento significativo nos valores de conversão dos reagentes ao Bzdea. Por exemplo, ao analisar os valores de conversão após 3 h de reação para as reações catalisadas por FeP, Fe₂F e Fe₅F têm-se os valores de conversão de 0, 4,3 e 98% respectivamente (Tabela 17). Esses resultados sugerem que o grau de substituição periférica nos ligantes porfirínicos por grupos retiradores de densidade eletrônica (os átomos de flúor) causa grande influência na atividade catalítica para um mesmo metal. Dessa maneira a acidez de Lewis apresentada pelo complexo e, portanto, a atividade catalítica dela dependente, parece ser regulada pelo efeito indutivo causado pelos substituintes.

Tendo como parâmetro de comparação o ligante TPFPP, com maior número de átomos de flúor, é possível analisar os catalisadores M₅F pela natureza do centro metálico. Ao verificar os valores de conversão dos reagentes ao produto Bzdea observa-se uma ordem de reatividade das metaloporfirinas, em ordem decrescente de atividade: Fe₅F > Zr₅F > Mn₅F > Sn₅F > Al₅F > Co₅F ~ Zn₅F.

Tanto a cobalto(II) como a zinco(II) porfirinas não apresentaram atividade significativa mesmo após 24 h de reação e ferro(III) e zircônio(IV) porfirinas apresentaram conversão total após o mesmo período, sem detecção de benzaldeído na análise cromatográfica.

Ainda não há conclusões sobre qual a natureza real do comportamento observado para as diferentes metaloporfirinas em relação às propriedades ácidas de Lewis. Foram analisados parâmetros eletrônicos, geométricos e de acidez, na tentativa de relacioná-los a ordem de atividade catalítica apresentada pelos complexos M₅F frente a formação de Bzdea (Tabela 18). Considerando um mecanismo de reação catalítica que envolva a coordenação axial do benzaldeído ao centro metálico da metaloporfirina para a ativação da carbonila [89,93,94,97,202,203], tentou-se relacionar parâmetros que explicassem a ordem de acidez observada para os complexos e portanto a sua atividade catalítica.

Esperava-se que compostos com metais em elevado estado de oxidação (z^+), poucos elétrons na camada de valência (CV) ou baixo número de coordenação (NC) apresentassem maior atividade catalítica, pois esses fatores poderiam facilitar a coordenação do benzaldeído. Porém, não foi observada relação consistente entre esses parâmetros e os resultados de conversão, não sendo possível traçar paralelos entre essas variáveis (z^+ , NC e CV) e a ordem de atividade catalítica apresentada pelas metaloporfirinas. Por exemplo, se essas fossem as forças motrizes, esperava-se que os complexos Zr5F e Sn5F apresentassem maiores valores de conversão e não é isso o que ocorre – o complexo Fe5F é o mais ativo.

Devido à alta polarizabilidade proveniente da conjugação entre a carbonila e o anel aromático, o benzaldeído pode ser considerado uma base mole de Pearson [204] e por isso se coordenaria mais facilmente a metais também mais moles, como é o caso do Co(II) e do Zn(II). Considerando que a etapa de coordenação do benzaldeído seja uma etapa intermediária importante na ativação da reação para posterior formação do produto esperava-se que os complexos desses metais favorecessem essa coordenação e, portanto, levassem a maiores resultados de conversão. No entanto não é isso o que se observa, uma vez que metais mais duros resultaram em maiores conversões ao Bzdea.

A oxofilicidade dos metais (Θ), ou seja, a tendência de reatividade frente a oxigênio [205] poderia explicar a ordem de atividade catalítica apresentada pelas metaloporfirinas. Em uma expansão do conceito, a oxofilicidade pode refletir a capacidade de moléculas contendo átomos de oxigênio como átomos doadores de se coordenarem a diferentes espécies metálicas, por exemplo, a coordenação de benzaldeído à metaloporfirinas. Porém tampouco foi possível relacionar a ordem de oxofilicidade dos centros metálicos à ordem de reatividade das metaloporfirinas frente à acetilização do benzaldeído. O complexo Fe5F, que apresentou maior atividade catalítica, possui um valor intermediário de oxofilicidade ($\Theta = 0,4$), enquanto os complexos que apresentam as menores conversões, Al5F e Zn5F, possuem valores extremos de oxofilicidade ($\Theta = 0,8$ e $0,2$, respectivamente), não sendo possível utilizar esse parâmetro para explicar a ordem de reatividade das metaloporfirinas.

A razão entre a carga de um átomo e seu raio (z^+/r_c , parâmetro eletrostático, onde r_c é o raio covalente do metal [206]) pode indicar a densidade de carga localizada nesse átomo [207]. Para um metal, quanto mais positivo for o valor de z^+/r_c , maior seu caráter ácido, uma vez que há maior concentração de carga positiva por unidade de comprimento. Porém a análise desse parâmetro (Tabela 18) correlacionado aos valores de conversão (Tabela 17) sozinho, também não justifica a ordem de acidez esperada para os catalisadores de metaloporfirinas, segundo os resultados de conversão obtidos.

Sendo assim, observando-se que nenhum dos fatores analisados e apresentados na Tabela 18 podem por si só justificar as tendências nos valores de conversão, é razoável inferir que os resultados catalíticos e, portanto, a acidez dos catalisadores pode ser consequência de uma soma de fatores dentre eles os relacionados na Tabela 18 bem como de outros fatores não considerados e de difícil avaliação, como por exemplo, a real carga do metal quando inserido na metaloporfirina, a influência do ligante axial (1 Cl⁻ para os cátions trivalentes e 2 Cl⁻ para os tetravalentes), ao grau de coplanaridade do centro metálico em relação a metaloporfirina, uma vez que a maioria dos cátions possa estar fora do plano do anel, entre outros. A inconsistência dos parâmetros analisados com a atividade observada impossibilita uma boa racionalização do papel do centro metálico na atividade catalítica ácida para esse sistema.

Tabela 18. Compilação de parâmetros eletrônicos, geométricos e de acidez para as diferentes M5F: carga do metal (z^+), configuração eletrônica da camada de valência (CV), número de coordenação do centro metálico (NC), acidez de Pearson, oxofilicidade (Θ), raio covalente do metal (r_c) e relação carga/raio (z^+/r_c).

M5F	Conversão				Caráter ácido do metal ^c	Θ^d	r_c (Å) ^e	Razão z^+/r_c (Å ⁻¹)
	ao Bzdea após 6 h (%)	z^+	CV ^a	NC ^b				
Fe5F	$> 99 \pm 1,0$	3+	3d ⁵	5	Duro	0,4	1,52	1,97
Zr5F	$80 \pm 1,5$	4+	4d ⁰	6	Duro	0,8	1,75	2,28
Mn5F	$9,2 \pm 0,6$	3+	3d ⁴	5	Duro	0,4	1,61	1,86
Sn5F	$11 \pm 0,6$	4+	4p ⁰	6	Duro	0,4	1,39	2,87
Co5F	$1,7 \pm 0,3$	2+	3d ⁷	4	Intermediário	0,4	1,50	1,33
Al5F	$2,6 \pm 0,2$	3+	3p ⁰	5	Duro	0,8	1,21	2,47
Zn5F	0	2+	3d ¹⁰	4	Intermediário	0,2	1,22	1,63

^aConfiguração eletrônica da camada de valência no centro metálico. ^bNúmero de coordenação do metal, considerando os ânions cloretos coordenados axialmente (quando houver) e não como contra-íons. ^cCaráter relativo de acidez de Pearson do centro metálico [204]; ^dValores relativos de oxofilicidade determinados por Kepp, tendo como referência o átomo de ouro [205]. ^eRaio covalente médio tabelado para metais em estado de spin-alto [206].

II.3.2. Efeito e papel do meio solvente na reação de acetalização

Como a metaloporfirina Fe5F apresentou os melhores resultados catalíticos a 70 °C, decidiu-se investigar o papel do TEOF e do etanol na reação, uma vez que ambos podem atuar como agentes acetalizantes, sendo que o ortoéster ainda pode agir como desidratante, consumindo a água gerada na reação entre o aldeído e o álcool, formando etanol e formiato de etila e deslocando o equilíbrio para a formação do acetal.

Inicialmente foram realizados testes com diferentes misturas composicionais de substratos (Tabela 19), de modo a determinar se o etanol atua como solvente ou também como nucleófilo.

Foi estudada a reação catalisada por Fe5F na presença de etanol e TEOF (reação 1), apenas com etanol (reação 2) ou TEOF (reação 3) como solventes e com TEOF como acetalizante utilizando acetonitrila (reação 4) ou tetracloreto de carbono (reação 5) como solventes, além das reações controle (reações 6 a 8). A metaloporfirina Fe5F foi solúvel em todos os meios estudados, sendo a catálise considerada homogênea.

De acordo com os valores de conversão e dados de velocidade de formação do Bzdea (Tabela 19), conclui-se que a reação é dependente de etanol, uma vez que quando conduzida na ausência do álcool – excesso de TEOF, ou ainda na presença de solvente polar e apolar (Reações 3 a 5) – não foi observada formação de produto.

Álcoois também atuam como agentes protetores de carbonilas e os dados de formação de dietil acetal indicam que o etanol está sendo consumido nessa reação e não agindo apenas como solvente.

Tabela 19. Valores de velocidade inicial de formação de Bzdea para reações catalisadas por Fe5F em diferentes misturas de substratos e reações controle.

Reação	Substratos	v_i (10^{-7} mol min ⁻¹)
1	Fe5F + Bz + TEOF + etanol	27,2 ± 2,2
2	Fe5F + Bz + etanol	21,7 ± 1,0
3	Fe5F + Bz + TEOF	—
4	Fe5F + Bz + TEOF (solvente ACN)	—
5	Fe5F + Bz + TEOF (solvente CCl ₄)	—
6	Bz + etanol + TEOF (<i>controle</i>)	—
7	Bz + etanol (<i>controle</i>)	—
8	Bz + TEOF (<i>controle</i>)	—

Ao comparar as reações na presença e na ausência de TEOF (Reações 1 e 2) observa-se que o valor de velocidade inicial (v_i) da segunda corresponde a 80% do valor

de v_i da primeira. Como as reações na ausência de etanol não produziram o Bzdea, mesmo naquela onde empregou-se apenas benzaldeído e TEOF em grande excesso (reação 3), é possível inferir que o ortoéster atua no sistema apenas como agente secante e não como acetalizante. Dessa maneira, a diferença de 20% entre os valores de v_i entre as reações em etanol na presença (reação 1) e na ausência de TEOF (reação 2) pode indicar o grau de hidrólise do ortoformiato e o quanto o equilíbrio é afetado na formação do acetal por meio do consumo de água.

Para determinar o grau de hidrólise do TEOF e sua influência no mecanismo, estudou-se a acetalização do benzaldeído substituindo etanol por metanol. Havendo a hidrólise do ortoéster, o etanol formado poderia atuar como acetalizante em conjunto com o metanol, esperando-se obter três produtos diferentes: (a) o benzaldeído dimetil acetal (Bzdma), proveniente apenas da atuação do metanol como agente protetor; (b) o Bzdea, da reação entre benzaldeído e etanol; e (c) o benzaldeído etil metil acetal (Bzema,

Figura 55), produto misto da acetalização do benzaldeído por metanol e etanol – sendo o etanol proveniente da hidrólise do TEOF ou do sua ação como nucleófilo.

A reação catalisada por Fe5F foi realizada nas mesmas condições, a 60 °C (abaixo do ponto de ebulição do metanol), respeitando a razão molar Bz/TEOF/álcool = 1 : 3 : 60. Também foi acompanhada a reação apenas com benzaldeído e metanol como substratos para monitorar a velocidade de formação do Bzdma.

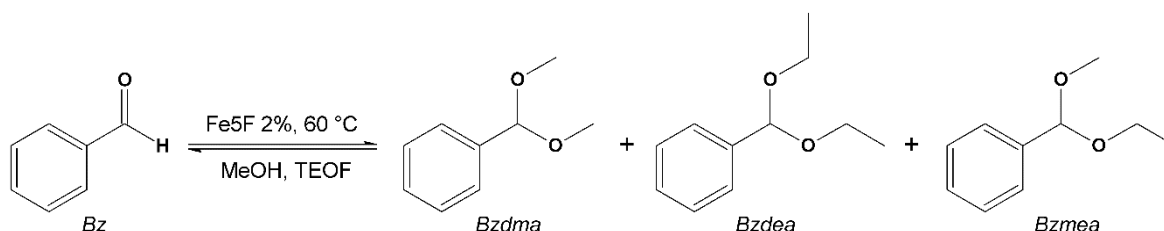


Figura 55. Prováveis produtos da reação entre benzaldeído, metanol e TEOF: benzaldeído dimetil acetal (Bzdma), o dietil acetal (Bzdea) e o etil metil acetal (Bzema).

O catalisador Fe5F foi ativo na formação de acetais, tanto para a reação na presença de TEOF, como na ausência (Tabela 20). Quando se empregou apenas benzaldeído e metanol como substratos foi observada a formação apenas de Bzdma com velocidade inicial de $6,4 \times 10^{-7} \text{ mol min}^{-1}$, provando que esse álcool atua como agente acetalizante.

Na reação contendo metanol e TEOF foram observados apenas dois produtos: Bzdma e Bzema (Tabela 20). O primeiro produto é proveniente da reação apenas entre

benzaldeído e metanol enquanto o segundo é formado com contribuição tanto do metanol como do TEOF, pois esse substrato é a única fonte de grupo etila para a reação.

Ao analisar os valores de velocidade inicial de formação dos produtos (Tabela 20) para a reação com TEOF, é possível estimar o grau de contribuição de ortoéster nas reações anteriormente descritas. Ao fazer a soma dos valores de velocidade de formação tanto do Bzdma como do Bzema (Tabela 20, quarta coluna), observa-se que o valor é similar ao da velocidade de formação de Bzdma, que emprega apenas Bz e metanol, sem TEOF (Tabela 20, quinta coluna). Isso indica que a atividade catalítica de Fe5F é igual em ambos os meios e como a velocidade de formação de Bzema corresponde a 19,5% do valor total de conversão, pode-se estimar que essa seja a contribuição estimada do TEOF nas reações de acetalização que o empregam. Esse valor está de acordo com a diferença entre as velocidades de formação de Bzdea em etanol, na presença e na ausência de TEOF (Tabela 19). Com isso é possível concluir que usando 2% de TEOF em relação ao álcool nas reações de acetalização é possível obter um incremento de 20% na velocidade inicial de formação de acetais devido ao consumo da água formada na reação pela hidrólise do ortoéster, deslocando a reação na direção da formação dos produtos.

Tabela 20. Velocidades iniciais ($\times 10^{-7}$ mol min⁻¹) de formação dos compostos Bzdma e Bzema, na presença ou na ausência de TEOF, catalisada por Fe5F.

Condição de reação	Bz + MeOH + TEOF			Bz + MeOH
Produto	Bzdma	Bzema	Bzdma + Bzema	Bzdma (individual)
v_i ($\times 10^{-7}$ mol min ⁻¹)	$5,33 \pm 0,19$	$1,04 \pm 0,04$	6,74	$6,44 \pm 0,13$

A observação da formação de Bzema, o acetal misto da reação entre benzaldeído, metanol e etanol (proveniente da hidrólise do ortoéster) dá indícios sobre o mecanismo da reação. Havendo a produção de Bzema, o mecanismo deve conter obrigatoriamente a geração do intermediário hemiacetal (Figura 32) na reação catalisada por Fe5F, pois somente essa rota explicaria a obtenção do benzaldeído etil metil acetal. Dessa maneira a metaloporfirina agiria como um ácido de Lewis, provavelmente tendo como passo inicial do mecanismo a coordenação do benzaldeído ao centro metálico e consequente ativação da carbonila para o ataque nucleofílico, de maneira análoga ao mecanismo geral [8,30,31].

É importante ressaltar que em nenhuma das reações estudadas foi observada a formação de ácido benzóico – produto de oxidação do benzaldeído. Todas as reações foram realizadas em atmosfera aberta, sem controle de entrada de oxigênio, não

havendo oxidação do benzaldeído, mesmo a metaloporfirina Fe5F sendo reconhecidamente um catalisador muito eficiente em reações de oxidação [208,209].

II.3.3. Influência da temperatura e tempo de reação

Após a determinação de que Fe5F é o catalisador baseado em metaloporfirina mais ativo para a reação de acetalização do benzaldeído, além de determinar que o meio solvente mais adequado a essa reação é aquele envolvendo TEOF/etanol, investigou-se a influência da temperatura na reação catalítica.

Os testes catalíticos foram feitos utilizando 2% mol de Fe5F, com a razão molar Bz/TEOF/etanol igual a 1 : 3 : 60, sendo analisadas alíquotas das reações periodicamente. Foram investigadas as temperaturas de 50, 55, 60, 65 e 70 °C além da reação controle, na ausência de catalisador, a 70 °C.

Em todas as temperaturas analisadas foi observada a conversão do benzaldeído ao dietil acetal (Figura 56a). A reação controle, na ausência de catalisador, monitorada a 70 °C não levou à formação do produto, indicando que a metaloporfirina Fe5F é o catalisador ativo na reação. Observa-se que a variação do tempo em que o produto aparece e dos valores de conversão é diretamente proporcional à variação de temperatura: quanto maior a temperatura da reação, mais rapidamente ocorre a formação do produto com maior rendimento. Esta tendência é observada de 50 a 70 °C, a cada 5 °C e está de acordo com o esperado, pois quanto maior a temperatura, maior a energia do sistema, maiores as colisões entre as moléculas em solução e maior a taxa de conversão para a formação do produto de interesse.

Grupos acetais são hidrolisados em meio ácido, regenerando o aldeído ou cetona de partida (Figura 33). Como os meios de reação contêm água (subproduto da reação entre benzaldeído e etanol) e o catalisador ácido Fe5F, havia a possibilidade de a reação na direção contrária (hidrólise de acetais) ocorrer também. Após ser atingido o valor máximo de conversão para todas as temperaturas, as reações continuaram sendo monitoradas por até 6 h, não sendo observada variação na conversão, o que indica que a metaloporfirina não catalisou a hidrólise do acetato. Isso é importante pois o produto é estável mesmo na presença de água, sem a necessidade de sua remoção, uma vez que o próprio TEOF pode estar consumindo a água formada [127].

Os pontos obtidos para todas as curvas cinéticas, incluindo a reação controle, foram ajustados de acordo com uma equação de decaimento exponencial de primeira ordem, apresentando valores de R^2 superiores a 0,99 para todas as temperaturas, denotando alta convergência dos dados.

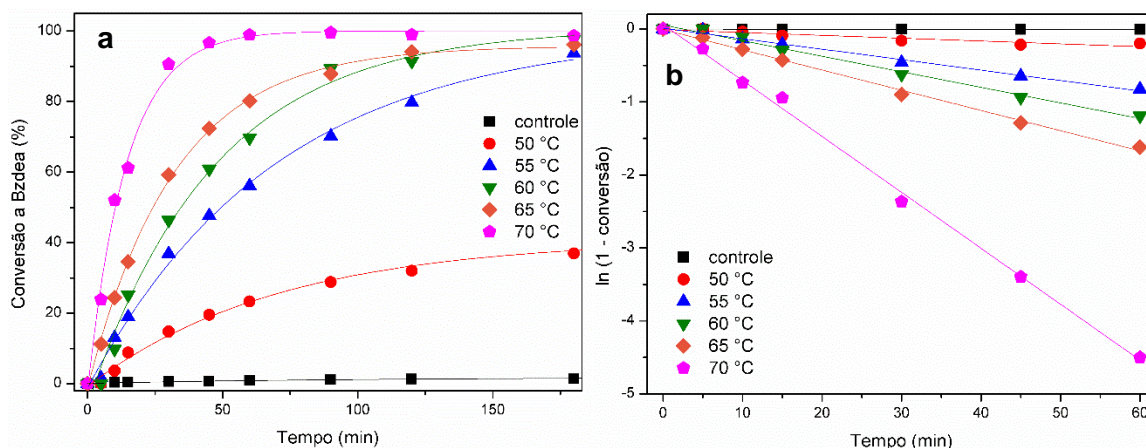


Figura 56. Acompanhamento cinético da reação entre Bz, TEOF e etanol, catalisada por Fe5F em diferentes temperaturas (50, 55, 60, 65, 70 °C e controle a 70 °C): (a) valores de conversão dos reagentes ao produto em função do tempo de reação e (b) linearização dos dados de acordo com ajuste exponencial de primeira ordem.

Utilizou-se a lei integrada de velocidade para reações de primeira ordem para o ajuste dos dados cinéticos (Equação 2), onde t é o tempo de reação, k a constante de velocidade de primeira ordem, $[A]$ é a concentração de um dos reagentes no tempo t e $[A]_0$ sua concentração inicial [43].

$$[A] = [A]_0 \cdot e^{-k \cdot t} \quad \text{Equação 2}$$

Ao linearizar a equação 2 por meio da aplicação de logaritmo natural, obtém-se uma equação de primeiro grau, com variável em t , que relaciona $\ln([A])$ pelo tempo, possibilitando obter uma reta que tem como coeficiente angular o negativo da constante de velocidade k (Equação 3).

$$\ln([A]) = \ln([A]_0) - k \cdot t \quad \text{Equação 3}$$

Como a concentração de A é diretamente proporcional à conversão absoluta, é possível relacionar o logaritmo neperiano da conversão – ou $\ln(1 - \text{conversão})$, para expressar em termos de reagente consumido – diretamente ao tempo, obtendo-se o gráfico linear. A partir da linearização dos dados de conversão foram determinados os valores das constantes de velocidade, aqui denominadas k_{cat} , uma vez que os dados convergiram para o ajuste linear com valores de R^2 superiores a 0,99 (Figura 56b).

A natureza de k_{cat} deve envolver parâmetros como a influência de TEOF no mecanismo (k_{TEOF}), a contribuição do etanol na acetalização, que estando em excesso significativo pode ser aproximada para uma contribuição de pseudo primeira ordem (k_{obs}),

a possível coordenação do benzaldeído à metaloporfirina (k_{Bz}), a hidrólise do ortoéster (k_h) entre outros parâmetros desconhecidos até o momento. Porém, como os dados experimentais convergiram para um ajuste de primeira ordem, k_{cat} será considerada uma constante de pseudo-primeira ordem, para simplificação dos cálculos, do tipo k_{obs} .

Os valores das constantes de velocidade, determinados na primeira hora de reação (Figura 56b), quantificam a variação dos valores de conversão com a temperatura. As constantes k_{cat} de todas as reações estão na faixa da ordem de grandeza de 10^{-2} min^{-1} , com o maior valor para a reação catalisada a 70 °C e são consideradas k_{obs} visto que as reações foram realizadas em condições de pseudo primeira ordem, com grande excesso de etanol (Tabela 21). Como a reação controle foi realizada nessa temperatura, pode-se estimar o valor do incremento catalítico, ou seja, o quanto um catalisador aumenta a velocidade da reação em comparação à reação estequiométrica. Este parâmetro é determinado pela razão entre a constante de velocidade da reação catalisada (k_{cat}) e a constante da reação sem o uso de catalisador (k_{n-cat}) na mesma temperatura e concentração. O incremento catalítico causado pelo uso de 2% mol de Fe5F na reação de acetaliação a 70 °C foi de 577, um valor expressivo e que justifica o uso dessa metaloporfirina na reação de interesse.

Tabela 21. Dados cinéticos determinados para a reação entre Bz, TEOF e etanol catalisada por Fe5F em diferentes temperaturas: constantes de velocidade (k_{obs}) e frequência de *turnover* (TOF) determinada aos 30 min de reação.

Temperatura (°C)	k_{obs} (10^{-2} min^{-1})	TOF (h^{-1})
50	$0,391 \pm 0,062$	$14,7 \pm 1,5$
55	$1,43 \pm 0,055$	$36,8 \pm 1,0$
60	$2,13 \pm 0,092$	$46,4 \pm 1,1$
65	$2,77 \pm 0,073$	$59,2 \pm 1,6$
70	$7,73 \pm 0,20$	$90,6 \pm 1,3$
Controle, 70	$0,0134 \pm 0,0012$	—

Os valores de frequência de *turnover* (TOF) também foram determinados e relacionam a velocidade inicial de formação de produto com a quantidade de sítios catalíticos ativos. Como a reação ocorreu em meio homogêneo considerou-se que todas as metaloporfirinas em solução foram ativas para o cálculo do TOF em 30 minutos (Tabela 21). Este parâmetro permite comparar dados cinéticos para reações que empregam diferentes temperaturas e quantidades de catalisador, sendo útil para comparações até com outros tipos de reações. No estudo de variação de temperatura, o maior valor de TOF foi obtido para a reação a 70 °C, indicando que nessa condição cada

molécula de Fe5F converte 90 moléculas de substrato em produto por hora, ou seja, participa de 90 ciclos catalíticos.

De posse dos dados cinéticos do catalisador Fe5F para a reação de acetalização do benzaldeído é possível estimar parâmetros termodinâmicos. A equação de Arrhenius (Equação 4) relaciona os dois campos, permitindo obter a energia de ativação do sistema (E_a) a partir da variação da constante de velocidade (k) em função da temperatura (T). Ainda nessa equação estão relacionados a constante universal dos gases ideais (R) e o fator pré-exponencial de Arrhenius (A), que diz respeito à concentração dos reagentes e à velocidade de colisão entre as moléculas [43].

$$k = A \cdot e^{-\frac{E_a}{R \cdot T}} \quad \text{Equação 4}$$

Ao linearizar a equação 4 pode-se trabalhar com sua forma numérica (Equação 5); em um gráfico de $\ln(k)$ vs T^{-1} , a inclinação da reta obtida é diretamente proporcional à energia de ativação do sistema – energia mínima necessária para que a colisão entre duas moléculas resulte na formação de um produto.

$$\ln(k) = \ln(A) - \frac{E_a}{R} \cdot \frac{1}{T} \quad \text{Equação 5}$$

Os dados para o gráfico de Arrhenius (Figura 57) não apresentaram boa convergência para o ajuste linear, sendo obtido um valor de $R^2 = 0,929$ – muito baixo para ser considerado eficiente. O insucesso no ajuste pode estar relacionado ao desconhecimento da natureza de k_{cat} , uma vez que foram feitas diversas aproximações sem conhecer o valor da contribuição de cada variável no valor dessa constante. Sabe-se que pelo menos dois mecanismos atuam nessa reação, um sendo pela acetalização via etanol e outro via TEOF, mas não se conhece o comportamento de ambos com a variação da temperatura, nem o grau de hidrólise do TEOF, impossibilitando determinar parâmetros cinéticos com exatidão para essa reação. Ao tentar estimar o valor de energia de ativação para esse sistema a partir dos dados do ajuste linear, obtém-se o valor de $126 \pm 17,2 \text{ kJ mol}^{-1}$ ou $30,2 \pm 4,13 \text{ kcal mol}^{-1}$. Não são possíveis comparações com outros sistemas por se desconhecer o mecanismo dessa reação.

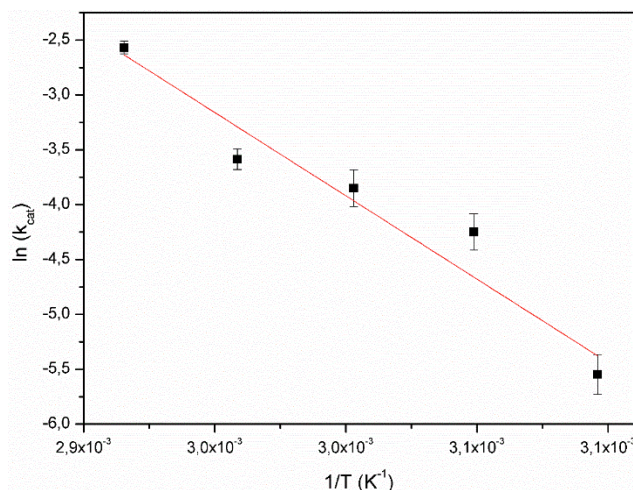


Figura 57. Gráfico de Arrhenius para a determinação da energia de ativação para a reação entre Bz, TEOF e etanol catalisada por Fe5F. A reta em vermelho corresponde à tentativa de ajuste linear dos pontos.

II.3.4. Variação na concentração do catalisador Fe5F

A variação da quantidade de catalisador no meio de reação e sua influência nas taxas de conversão foi também investigada. Foram feitas reações com diferentes quantidades de Fe5F – 0,5, 1,0, 2,0 e 4,0% em mol em relação ao benzaldeído, reagente limitante.

Para esse estudo utilizou-se as mesmas condições de reação anteriormente estudadas (item II.3.3): razão molar Bz/TEOF/etanol = 1 : 3 : 60, sob agitação em atmosfera aberta. Os estudos foram realizados a 70 °C, temperatura que apresentou os maiores valores de conversão, sendo analisadas alíquotas das reações periodicamente para acompanhamento cinético.

Todas as condições estudadas apresentaram conversão significativa do benzaldeído ao seu dietil acetal, enquanto a reação controle – na ausência de catalisador – não formou mais de 3% de produto após 3 h (Figura 58a), evidenciando a atividade catalítica da metaloporfirina.

Os menores valores de conversão foram obtidos quando se utilizou menores quantidades de Fe5F, porém os perfis e variações de conversão foram semelhantes nas 3 h de reações monitoradas, não sendo possível distinguir as velocidades de formação dos produtos para as reações com 0,5 e 1% de catalisador.

Quando se utilizou 2% mol de catalisador foram obtidos os maiores valores de conversão, estando acima dos obtidos com 4% de Fe5F, o que foi inusitado, uma vez que se espera que com maiores quantidades de catalisador em meio homogêneo sejam atingidas maiores conversões. Ainda são desconhecidos os fatores que tenham levado à

essa inversão de comportamento, sendo necessários experimentos adicionais, que não serão abordados nesse trabalho, demandando maior tempo de investigação.

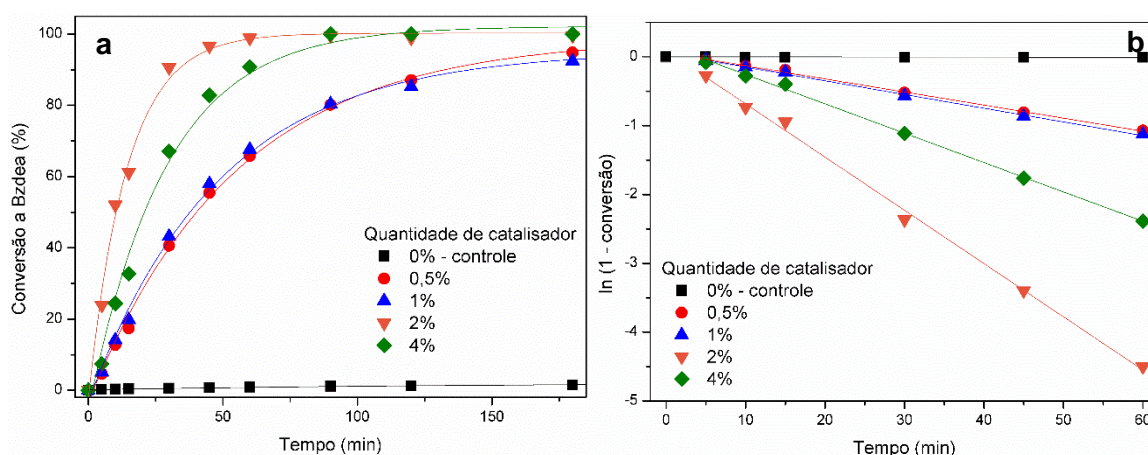


Figura 58. Dados cinéticos para a formação de Bzdea com diferentes quantidades de catalisador: (a) variação da conversão em função do tempo e (b) linearização dos dados segundo modelo de ordem 1.

Assim como para as reações anteriores, os dados experimentais de conversão em função do tempo convergiram para um ajuste exponencial de primeira ordem, sendo possível linearizar a equação (Figura 58b) e determinar os valores de constante de velocidade (k_{cat}).

Os valores de k_{cat} obtidos para cada sistema refletem quantitativamente a tendência já observada na Figura 58a para a formação de Bzdea, com maiores taxas de conversão alcançadas quando se utilizou 2% de catalisador (Tabela 22). O incremento catalítico ($k_{\text{cat}}/k_{\text{cat}}^{\text{controle}}$) observado com o uso de 0,5 ou 1% de catalisador foi próximo a 150; ao dobrar para 2% a quantidade de Fe5F obteve-se um valor de $k_{\text{cat}}/k_{\text{cat}}^{\text{controle}}$ igual a 577 – 4 vezes maior que o anterior.

Tabela 22. Dados cinéticos da formação de Bzdea catalisada por diferentes quantidades de Fe5F: constante de velocidade, incremento catalítico e frequência de *turnover*.

Quantidade de catalisador (%)	k_{cat} (10^{-2} min^{-1})	$k_{\text{cat}}/k_{\text{cat}}^{\text{controle}}$	TOF (h^{-1})
0	$0,0134 \pm 0,0012$	1	—
0,5	$1,90 \pm 0,042$	142	$162 \pm 3,44$
1,0	$1,99 \pm 0,044$	148	$86,2 \pm 0,982$
2,0	$7,73 \pm 0,20$	577	$90,6 \pm 1,31$
4,0	$4,26 \pm 0,11$	318	$33,5 \pm 1,06$

Tanto a constante de velocidade como o incremento catalítico indicam que o sistema usando 2% de catalisador é o mais eficiente, por levar à maiores conversões em menores intervalos de tempo. Entretanto, essas medidas não levam em conta a quantidade de catalisador empregado e sim a variação de conversão pelo tempo. Como não se conhece o mecanismo dessa reação com exatidão e nem a natureza de k_{cat} , a frequência de *turnover*, TOF, apresenta-se como uma alternativa na avaliação da quantidade ideal de catalisador empregado, já que relaciona a velocidade de conversão com a quantidade de matéria de sítios catalíticos ativos. A determinação desse parâmetro catalítico alterou o panorama de discussão (Tabela 22), sendo que o sistema com menor quantidade de catalisador (0,5% mol) e com menor valor de k_{cat} apresentou o maior TOF, seguido das reações com 1 e 2% de Fe5F, que apresentaram quase o mesmo valor.

O uso de 0,5% de catalisador nas reações despertou interesse ao ser possível economizar e utilizar menos complexo nas reações. Entretanto, decidiu-se seguir os estudos empregando 1% de Fe5F nas reações catalíticas, pois devido à massa molar da metaloporfirina ser muito alta (1067 g mol^{-1}) o uso de 0,5% causaria inconvenientes experimentais, pois seria necessária uma quantidade mínima de Fe5F, menor que 1 mg, dificultando a reprodutibilidade da reação em ambientes que não dispusessem de balanças específicas para essa pesagem. Além disso, o uso de tão pouca quantidade de catalisador acarretaria em conduzir as reações com um volume muito pequeno de solvente, o que causaria uma grande variação no volume total, visto que durante os acompanhamentos cinéticos são retiradas diversas alíquotas de reação (aproximadamente 25 μL). Por esses motivos operacionais, os estudos foram conduzidos com 1% de catalisador.

II.3.5. Avaliação do escopo e seletividade da reação por meio da utilização de diferentes reagentes

A reação de acetalização pode ser promovida na proteção tanto de aldeídos como de cetonas por diferentes grupos protetores: álcoois, ortoésteres, glicóis, polióis, aminas, tióis, entre outros nucleófilos [8,30,197]. Com alguns parâmetros de reação já otimizados e estudados na reação modelo entre benzaldeído, TEOF e etanol, abriu-se a possibilidade de testar a formação de outros acetais, avaliando o escopo da reação frente a diferentes reagentes.

Avaliou-se a acetalização do benzaldeído (Bz) e da acetofenona (Ap) pelos grupos protetores TEOF, etanol, metanol, etilenoglicol (MEG), propilenoglicol (MPG), glicerol (GLI) e ciclooctenóxido (COO), por 3 h, a 70 °C – exceto para o metanol, onde empregou-se 60 °C. Todas as reações foram realizadas com 1% mol de Fe5F, sem

solvente, na condição molar carbonilado/acetalizante = 1 : 60, exceto para COO, que é sólido, sendo empregado acetonitrila para homogeneização do meio.

As reações com benzaldeído levaram a todos os acetais esperados seletivamente (Quadro 1), tanto os alifáticos provenientes dos álcoois e do ortoéster, como os cíclicos, produtos das reações com glicóis, glicerol e epóxido, sem formação de subprodutos. Foram realizadas reações controle para todos os substratos e os valores de conversão foram desprezíveis, confirmando que a atividade catalítica observada está relacionada com a ferroporfirina.

Em 3 h houve conversão completa do benzaldeído aos acetais provenientes das reações entre MEG e MPG, enquanto para as reações com metanol e etanol foram atingidos 31 e 51% – provavelmente houve maior conversão a Bzdea pela temperatura de reação ser de 70 °C, enquanto para a síntese de Bzdma foi de 60 °C.

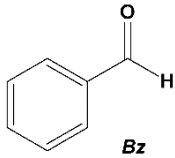
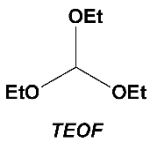
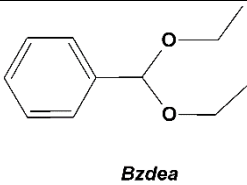
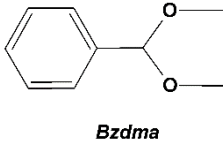
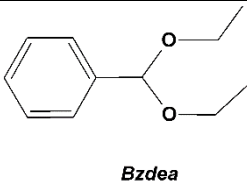
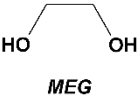
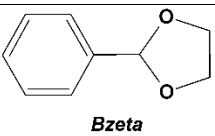
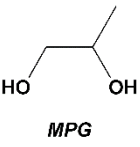
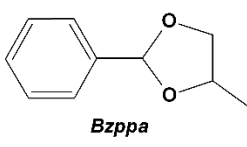
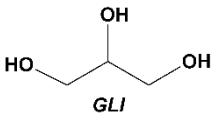
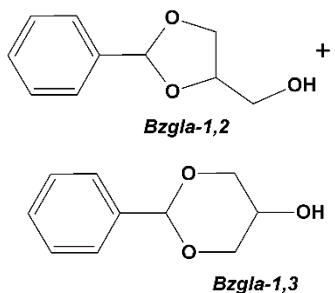
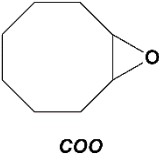
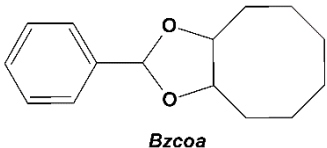
A reação com glicerol pode gerar dois isômeros: quando o ataque nucleofílico ocorre pelas hidroxilas vicinais (Bzgl-1,2) ou pelas posições terminais (Bzgl-1,3). Não foi possível separar os isômeros para quantificação, sendo o valor de 36% relativo à mistura de produtos. Por último, a reação com epóxido também levou à formação de produto, o que é muito interessante pois sua formação depende de uma etapa inicial de abertura do anel oxirano, formando o 1,2-diol que então ataca o benzaldeído, gerando o dioxolano (Bzcoa). Além disso, sabe-se que a metaloporfirina Fe5F é um reconhecido catalisador na oxidação de alcenos a epóxidos, abrindo a possibilidade de se realizar reações em cascata, gerando o próprio epóxido *in situ*.

A metaloporfirina Fe5F foi menos ativa na acetalização da acetofenona (Ap) (Quadro 2) do que na do aldeído. Para a cetona não foi observada a formação dos acetais alifáticos provenientes dos álcoois ou do TEOF, reforçando o observado anteriormente – o sistema parece ser seletivo para a geração preferencial de acetais cíclicos (18% para Bzeta e 12% para Bzppa). Houve pequena formação dos produtos de acetalização utilizando glicerol como agente protetor (2,1%), não sendo possível diferenciar os isômeros na mistura de produtos, assim como observado com o aldeído.

A mais alta reatividade do benzaldeído em relação a acetofenona pode estar relacionada a fatores eletrônicos do composto carbonilado. Pelo mecanismo da formação de acetais, a ativação da carbonila se daria pela coordenação do átomo de oxigênio à metaloporfirina, deslocando a densidade eletrônica e tornando o carbono mais eletrofílico. Na cetona, a presença da metila, grupo doador de densidade eletrônica por efeito indutivo e hiperconjugação, reduz a carga efetiva parcial positiva no átomo do carbono em comparação com o aldeído, deixando-o menos reativo para o ataque nucleofílico [8,30,31]. Como as estruturas do benzaldeído e da acetofenona são análogas e diferem

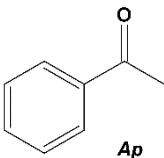
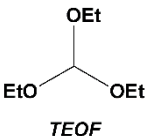
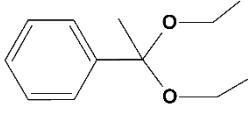
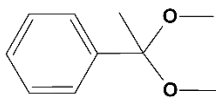
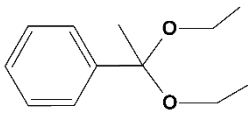

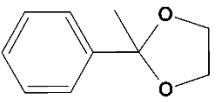
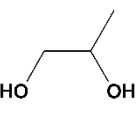
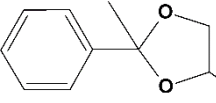
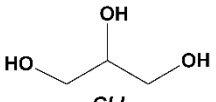
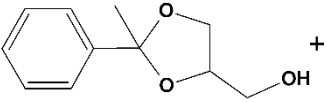
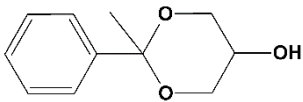
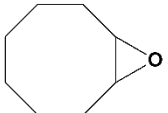
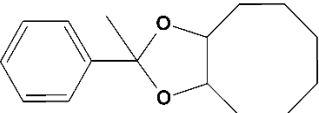
apenas pela substituição na carbonila, apresentando um átomo de hidrogênio no aldeído e um grupo metila na cetona, essa consideração sobre reatividade é válida.

Quadro 1. Dados de conversão após 3 h para a formação de produtos entre benzaldeído (Bz) e grupos protetores catalisada por Fe5F.

Composto carbonilado	Grupo protetor	Produto	Conversão após 3 h (%)
 Benzaldeído	 TEOF	 Bzdea	3,2 ± 0,5
	Metanol	 Bzdma	31 ± 1,2
	Etanol	 Bzdea	51 ± 1,5
	 MEG	 Bzeta	99 ± 1,0
	 MPG	 Bzppa	99 ± 1,0
	 GLI	 Bzgl-1,2 + Bzgl-1,3	36 ± 3,2 ^a
	 COO	 Bzcoa	18 ± 1,9

^aConversão para a mistura de isômeros.

Quadro 2. Dados de porcentagem de conversão após 3 h para a formação de produtos entre acetofenona (Ap) e grupos protetores catalisada por Fe5F.

Composto Carbonilado	Grupo Protetor	Produto	Conversão após 3 h (%)
 Acetofenona	 TEOF	 Apdea	—
	Metanol	 Apdma	—
	Etanol	 Apdea	—
	 MEG	 Apeta	18 ± 1,1
	 MPG	 Apppa	12 ± 1,6
	 GLI	 Apgl-1,2	2,1 ± 0,5 ^a
		 Apgl-1,3	
	 COO	 Apcoa	—

^aConversão para a mistura de isômeros.

Para avaliar a seletividade apresentada na acetalização do benzaldeído com os glicóis em relação aos álcoois, foram realizados experimentos onde reagiu-se o aldeído com etanol e etilenoglicol ao mesmo tempo, variando a fração molar do MEG em etanol

(0, 0,25, 0,5, 0,75 e 1,0). Foram determinados os valores de conversão aos produtos Bzdea e Bzeta, provenientes das reações entre Bz e etanol e Bz e etilenoglicol, respectivamente, após 30 min a 70 °C, empregando 1% mol de Fe5F em relação ao Bz e um excesso de 60 vezes de agente acetalizante (valor total da mistura entre etanol e etilenoglicol).

Pela variação da conversão em função da fração molar de MEG (χ_{MEG}) foi possível verificar que as reações são seletivas para o consumo de etilenoglicol e formação do acetal cíclico em relação à formação do dietil acetal (Figura 59). Na presença de quantidades equimolares de grupos protetores (razão Bz/MEG/etanol = 1 : 30 : 60, pois são necessárias duas moléculas de etanol para formação do acetal) observa-se 66% de conversão para a formação de Bzeta contra 4,8% de Bzdea, ou seja, o acetal cíclico é formado em uma taxa 13 vezes maior que seu análogo dietílico. Se não houvesse seletividade para o consumo de MEG seriam esperados valores iguais de formação de ambos os produtos. Ao aumentar a quantidade de MEG para $\frac{3}{4}$ da mistura de agentes acetalizantes não se observa a formação do dietil acetal, evidenciando a seletividade de 100% para consumo do glicol.

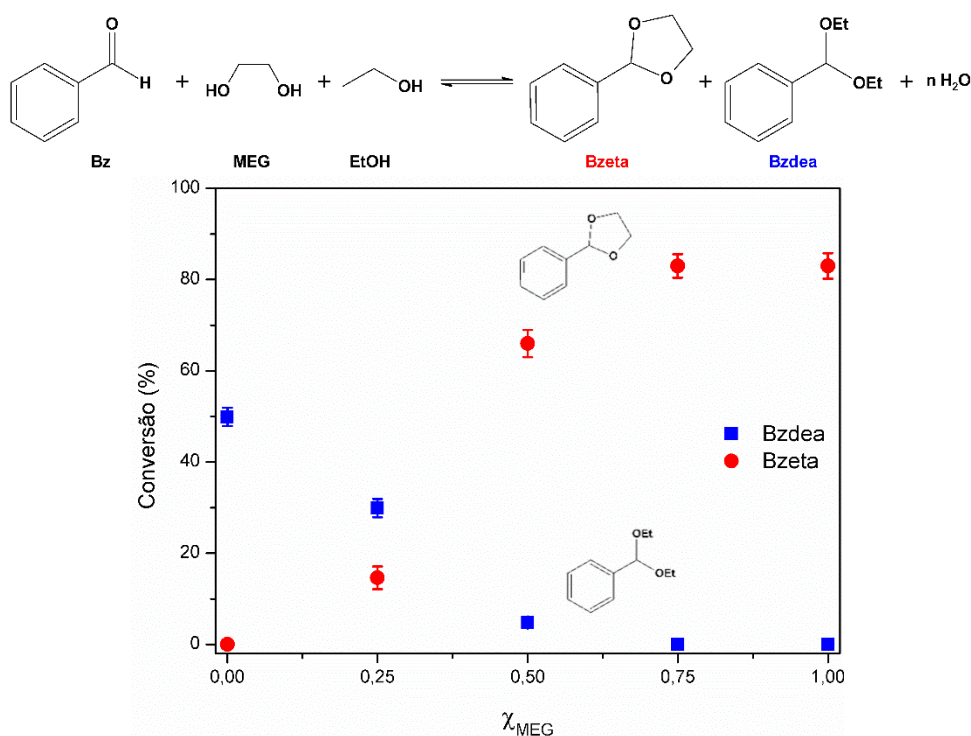
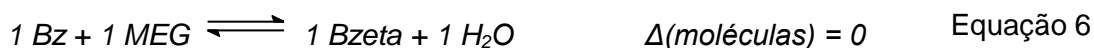


Figura 59. Variação da conversão em função da fração molar de MEG (χ_{MEG}) para a reação entre benzaldeído, etanol e etilenoglicol (topo) formando Bzdea (■) e Bzeta (●).

Este comportamento pode estar relacionado tanto com fatores cinéticos como termodinâmicos da reação. Pelo mecanismo da acetalização, após a formação do

intermediário hemiacetal ocorre um novo ataque nucleofílico do agente acetalizante (Figura 32). No caso do etanol é necessário que mais uma molécula de álcool realize o ataque, enquanto para o etilenoglicol o ataque nucleofílico ao hemiacetal é intramolecular, uma vez que o nucleófilo é a hidroxila da outra extremidade do glicol, tornando o processo mais rápido e gerando o produto cinético.

Para a formação de ambos os acetais há a quebra de uma ligação C=O e formação de duas novas ligações C–O, ou seja, não há diferença na variação de entropia para ambos os sistemas. Porém para a formação de Bzeta é necessário que uma molécula de MEG reaja com uma de Bz, gerando uma molécula de acetal e uma de água (Equação 6), enquanto para a formação de Bzdea há o consumo de 2 moléculas de etanol (Equação 7).



Para a primeira reação (Equação 6) não há variação no número de moléculas, enquanto que para a segunda (Equação 7) há uma molécula a menos no produto em relação aos reagentes, o que acarreta numa variação negativa na entropia do sistema ($\Delta S < 0$). Pela equação de Gibbs (Equação 8), uma variação negativa na entropia acaba aumentando o valor de ΔG , tornando a reação menos favorável que outra com o mesmo valor de ΔH e realizada na mesma temperatura cujo valor de $\Delta S = 0$.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad \text{Equação 8}$$

A reação entre Bz e etilenoglicol não apresenta variação no número de moléculas, sendo possível fazer a aproximação de $\Delta S = 0$ para esse sistema. Logo, a formação de Bzeta também é favorecida, além de cinética, termodinamicamente, o que explica a seletividade para a sua formação mesmo em quantidades iguais de etilenoglicol e etanol. Nessas considerações não foram levados em conta os efeitos de solvatação do etanol e do etilenoglicol, que podem ser decisivos na variação da entropia total.

II.3.6. Determinação de parâmetros de ativação para a formação de acetais cíclicos do benzaldeído

Tendo em vista a seletividade para a formação de acetais cíclicos do benzaldeído, ou seja, anéis 1,3-dioxolanos substituídos, catalisada pelo complexo Fe5F, determinou-se parâmetros cinéticos e termodinâmicos de ativação para as reações entre Bz e

etilenoglicol (produto Bzeta) e Bz e propilenoglicol (produto Bzppa) (Figura 60). As reações foram realizadas em condições de pseudo primeira ordem, utilizando um excesso de 100 vezes do glicol em relação ao aldeído e 1% mol de catalisador em relação ao Bz – proporção molar Fe5F/Bz/glicol = 1:100:10000.

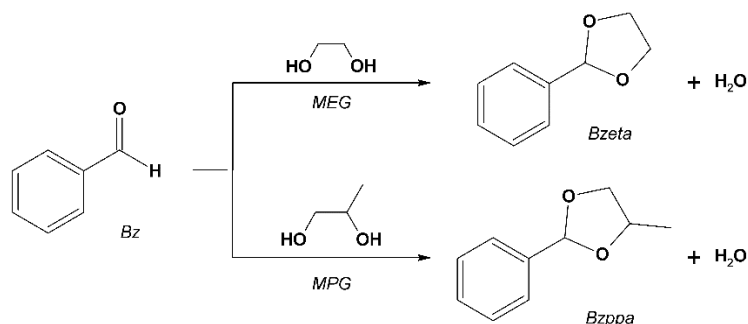


Figura 60. Esquema da reação entre benzaldeído (Bz) e etilenoglicol (MEG), produzindo 2-fenil-1,3-dioxolano (Bzeta) e da reação entre Bz e propilenoglicol (MPG) gerando 2-fenil-4-metil-1,3-dioxolano (Bzppa).

As reações foram monitoradas a 30, 35 e 40 °C, periodicamente, de modo a acompanhar o comportamento cinético. Acima de 40 °C não foi possível determinar parâmetros de reação pois observou-se 90% de conversão já nos primeiros 5 minutos de reação tanto para o etilenoglicol (MEG) como para propilenoglicol (MPG) a 50 °C. Com ambos os substratos foi possível observar que os valores de conversão em função do tempo apresentaram um perfil de crescimento exponencial de primeira ordem, sendo possível ajustar os dados de acordo com a equação 6 e linearizar os dados (equação 7), para obtenção das constantes de velocidade.

Ao estudar a acetalização utilizando MEG como grupo protetor, observou-se que com a queda da temperatura de reação houve também queda da atividade catalítica (Figura 61a), assim como no sistema empregando etanol/TEOF como mistura acetalizante. A conversão máxima para esse sistema foi de 90%, sendo atingida logo após 15 minutos de reação a 40 °C. A partir da linearização dos dados (Figura 61b) foi possível confirmar que a reação obedece um mecanismo de primeira ordem ($R^2 > 0,98$ para todas as temperaturas), neste caso pseudo-primeira ordem, pois o MEG está num excesso de 100 vezes em relação ao benzaldeído.

A reação entre Bz e MPG apresentou o mesmo comportamento em relação à variação da temperatura observado para sua análoga utilizando etilenoglicol, porém com um perfil de conversão em função do tempo mais lento (Figura 62a). O máximo de conversão, 85% de formação de Bzppa, foi atingido aos 90 minutos de reação – 6 vezes o tempo necessário para atingir quase um valor próximo na síntese de Bzeta. Essa

diferença de velocidade na formação do produto pode estar relacionada com a viscosidade do meio.

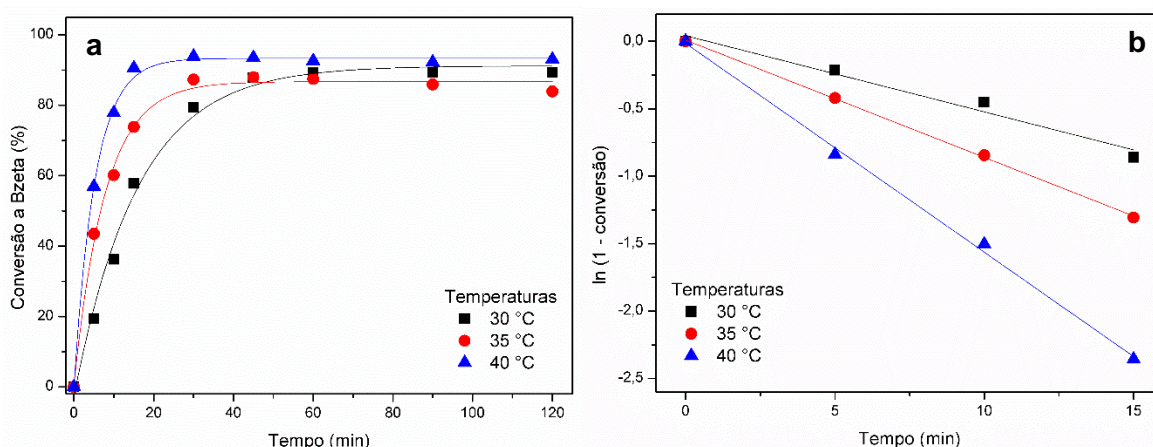


Figura 61. Acompanhamento cinético da reação entre Bz e MEG, formando Bzeta, catalisada por Fe5F em diferentes temperaturas: (a) variação da conversão em função do tempo e (b) linearização dos dados segundo modelo exponencial de primeira ordem.

O etilenoglicol é um composto menos viscoso (0,0161 Pa s a 25 °C) que o propilenoglicol (0,0404 Pa s a 25 °C) [210], o que propicia uma agitação mais eficiente e melhor difusão das moléculas de benzaldeído e Fe5F dissolvidas no meio, possibilitando colisões efetivas em uma frequência maior do que em propilenoglicol e consequente conversão ao produto em menores tempos. Novamente foi possível fazer o ajuste linear com sucesso ($R^2 > 0,99$ para todas as temperaturas) e determinar os valores das constantes de velocidade (Figura 62b).

Como foi utilizado um grande excesso de glicol em ambas as reações, foi possível tratar os dados cinéticos de acordo com o modelo de pseudo primeira ordem. Os valores das constantes de velocidade observadas de pseudo-primeira ordem (k_{obs}) foram determinados com sucesso a partir do ajuste linear dos dados de conversão ao produto em função do tempo para diferentes temperaturas, sendo expressos na ordem de 10^{-2} min^{-1} (Tabela 23).

Os valores de k_{obs} para a geração de Bzeta foram superiores aos de Bzppa em um fator médio de 6,7 vezes, demonstrando numericamente a influência da diferença de viscosidade entre os substratos na velocidade de formação dos produtos. Não foi possível determinar o incremento catalítico para as reações catalisadas pois não houve detecção de produto nas reações controle, não sendo possível obter k_{cat} nas temperaturas avaliadas.

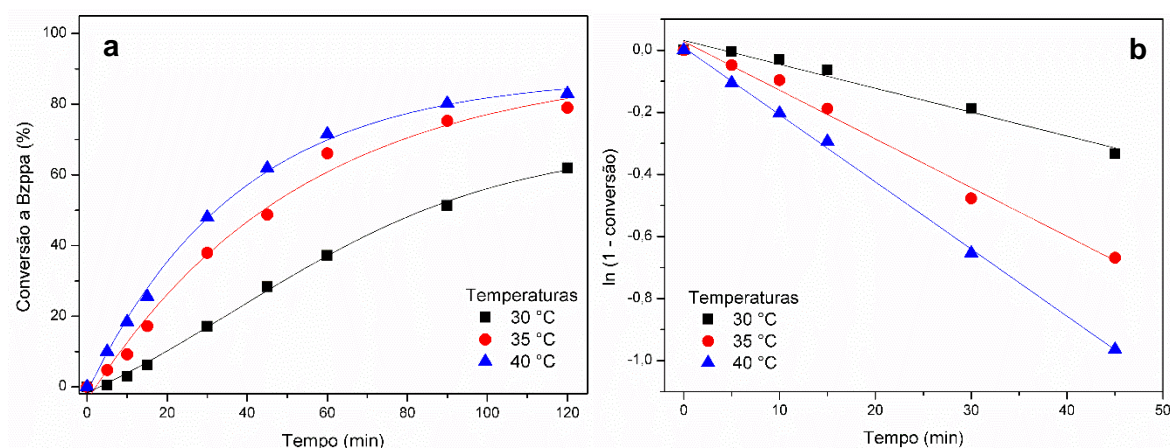


Figura 62. Acompanhamento cinético da reação entre Bz e MPG, formando Bzppa, catalisada por Fe5F em diferentes temperaturas: (a) variação da conversão em função do tempo e (b) linearização dos dados segundo modelo exponencial de primeira ordem.

Os valores de TOF foram determinados aos 15 minutos de reação para a formação de Bzeta e aos 45 minutos para Bzppa (Tabela 23). Esses tempos foram escolhidos devido às diferentes velocidades de formação de produtos, sendo necessário determinar o TOF antes de se atingir o valor máximo de conversão [45]. Assim como para k_{obs} , os valores de TOF para a formação de Bzeta estiveram acima dos obtidos para Bzppa num fator médio de 5 vezes. A análise do TOF é interessante pois leva em conta nos cálculos a quantidade de catalisador, sendo que as constantes de velocidade são determinadas apenas em relação à conversão, ou seja, à variação da concentração do produto ao decorrer do tempo.

Tabela 23. Valores de k_{obs} e TOF para as reações de formação de Bzeta e Bzppa catalisadas por Fe5F em diferentes temperaturas.

Temperatura (°C)	Bzeta		Bzppa	
	k_{obs} (10^{-2} min^{-1})	TOF (h^{-1}) ^a	k_{obs} (10^{-2} min^{-1})	TOF (h^{-1}) ^b
30	$4,79 \pm 0,0325$	231	$0,840 \pm 0,0145$	37,7
35	$8,71 \pm 0,0210$	295	$1,57 \pm 0,0577$	65,0
40	$13,9 \pm 0,152$	362	$2,05 \pm 0,0720$	82,4

^aTOF determinado aos 15 min. de reação; ^bTOF determinado aos 45 min. de reação.

Os valores de k_{obs} e principalmente de TOF determinados para a formação dos acetais cíclicos foram maiores que os obtidos quando se reagiu benzaldeído com etanol/TEOF (Tabela 21), ressaltando que nesse caso foram empregadas temperaturas menores que naquele. Mesmo em um meio mais viscoso e com maior dificuldade de

difusão dos reagentes foi observada maior atividade catalítica da Fe5F e, além disso, sem a necessidade do uso de TEOF para retirar a água do meio, o que indica que a ferroporfirina atua majoritariamente na formação do acetal, prevenindo sua hidrólise e evitando o uso de aparatos para a eliminação de água, como o sistema de Dean-Stark [127].

Aplicando os dados de constantes de velocidade em função da temperatura para os dois sistemas na equação de Arrhenius na forma linearizada (equação 5) é possível estimar os valores de energia de ativação, que são obtidos pelo produto do coeficiente angular da reta pela constante universal dos gases (R). Para ambas as reações os valores de $\ln(k_{\text{obs}})$ versus o inverso da temperatura convergiram satisfatoriamente para ao ajuste linear ($R^2 > 0,98$ para Bzeta e $R^2 > 0,94$ para Bzppa, Figura 63a), sendo obtido um maior valor de energia de ativação para a reação com etilenoglicol ($84,4 \pm 8,21 \text{ kJ mol}^{-1}$) do que para com o propilenoglicol ($73,1 \pm 12,2 \text{ kJ mol}^{-1}$, Tabela 24).

A diferença entre os dois valores estimados de energia de ativação é muito pequena, podendo-se dizer que são iguais considerando-se o erro experimental. Além disso, foram determinados os valores de k_{obs} em apenas 3 temperaturas, sendo necessários mais experimentos para confirmar os valores de E_a e diminuir o erro experimental, principalmente na reação entre Bz e MPG. Mesmo assim é possível observar a tendência à linearidade apresentada pelos pontos, indicando regularidade nas medições.

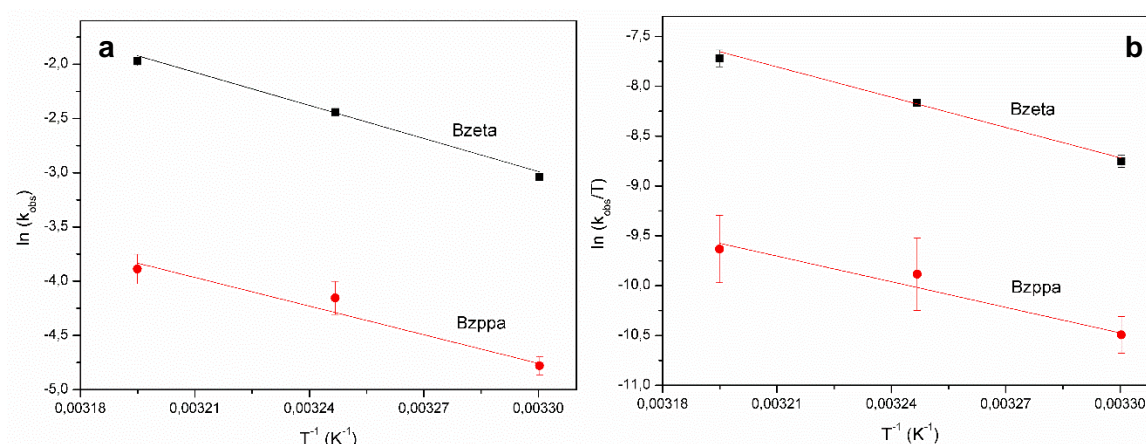


Figura 63. Tratamento cinético-termodinâmico para a formação de Bzeta e Bzppa em diferentes temperaturas, catalisado por Fe5F: (a) Gráfico de Arrhenius; (b) Gráfico de Eyring.

Simultaneamente em 1935, os pesquisadores Evans e Polanyi [211] e Eyring [212] publicaram estudos sobre o estado de transição e complexo ativado em reações em

solução e deduziram uma equação onde é possível determinar parâmetros termodinâmicos de ativação, a denominada equação de Eyring (equação 9):

$$k = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad \text{Equação 9}$$

Onde k é a constante de velocidade, k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura, h é a constante de Plank, R é a constante universal dos gases e ΔG^\ddagger é a energia livre de Gibbs do complexo ativado.

Ao aplicar a equação 8 na equação 9, a variação da energia livre de Gibbs é expressa em termos de entalpia (ΔH^\ddagger) e entropia (ΔS^\ddagger) de ativação e a equação pode ser rearranjada em uma forma linearizada:

$$\ln\left(\frac{k}{T}\right) = -\frac{\Delta H^\ddagger}{RT} + \ln\left(\frac{k_B}{h}\right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} \quad \text{Equação 10}$$

Ao se representar em gráfico os valores de $\ln(k/T)$ versus $1/T$, obtém-se uma reta cujo coeficiente angular é dado por $-\Delta H^\ddagger/R$ e coeficiente linear igual a $\ln(k_B/h) + \Delta S^\ddagger/R$. Utilizando os valores experimentais de k_{obs} determinados em diferentes temperaturas para as reações de formação de Bzeta e Bzppa catalisadas por Fe5F foi possível obter o gráfico de Eyring (Figura 63b) e estimar os valores de ΔH^\ddagger e ΔS^\ddagger para ambas as reações (Tabela 24).

Os dados utilizados para a obtenção do gráfico de Eyring convergiram com sucesso para um ajuste linear ($R^2 > 0,98$ para Bzeta e $R^2 > 0,94$ para Bzppa, Figura 63b), mesmo com a utilização de apenas 3 pontos para cada sistema. Os valores de entalpia de ativação determinados para ambos os sistemas (Figura 63b) ficaram próximos aos valores de energia de ativação (Tabela 24), o que é esperado pois ambos se relacionam de forma direta, sendo a diferença entre os dois valores de energia igual ao produto RT (equação 11) [213].

$$E_a - \Delta H^\ddagger = R \cdot T \quad \text{Equação 11}$$

O valor esperado para essa diferença entre energias a 298 K (25 °C) seria de 2,5 kJ mol⁻¹. Para a reação de formação de Bzeta a diferença foi de 2,0 kJ mol⁻¹ e para a formação de Bzppa foi de 2,2 kJ mol⁻¹, valores próximos ao esperado, indicando que as aproximações e estimativas nos cálculos estão corretas.

Tanto E_a como ΔH^\ddagger podem ser utilizadas de maneira equivalente e correspondem à barreira energética da reação. Infelizmente não foi possível obter os valores para as reações não catalisadas, já que mesmo a 45 °C não se observou formação de produto para o cálculo de k_{obs} , indicando a necessidade estrita do uso de catalisadores para a obtenção dos acetais. A comparação entre os valores de energia de ativação entre a reação catalisada e a estequiométrica pode dar uma ideia de quanto o catalisador é eficiente energeticamente no procedimento da reação.

Tabela 24. Parâmetros de ativação para as reações entre benzaldeído e etilenoglicol (produto Bzeta) e benzaldeído e propilenoglicol (produto Bzppa) catalisadas por Fe5F.

Parâmetro	Formação de Bzeta	Formação de Bzppa
E_a (kJ mol ⁻¹)	86,4 ± 7,91	73,6 ± 12,2
ΔH^\ddagger (kJ mol ⁻¹)	84,4 ± 7,75	71,1 ± 12,2
ΔS^\ddagger (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	-25,3 ± 3,70	-83,4 ± 29,2

A análise dos valores de entropia de ativação para pode dar indícios a respeito do mecanismo e do grau de facilidade na formação do estado de transição. Para ambas as reações os valores de entropia de ativação foram negativos, sendo menos negativo para a reação de formação de Bzeta (-25,3 ± 3,70 J mol⁻¹ K⁻¹) quando comparado ao valor da reação para formação de Bzppa (-83,4 ± 29,2 J mol⁻¹ K⁻¹). A interpretação química de ΔS^\ddagger corresponde à natureza do estado de transição, ou complexo ativado, podendo ser de caráter associativo ou dissociativo em relação aos reagentes de partida [213,214]. Valores negativos de entropia indicam que durante o processo em análise houve diminuição da desordem do sistema, ou seja, provavelmente o complexo ativado seja proveniente de um processo associativo entre os elementos do sistema.

De acordo com o mecanismo geral de formação de acetais (Figura 32), as primeiras etapas do ciclo catalítico são todas associativas consistindo na coordenação do composto carbonilado ao catalisador (considerando um ácido de Lewis), seguido do ataque nucleofílico do álcool para a formação do hemiacetal para então ocorrer o primeiro processo dissociativo. Os valores negativos de ΔS^\ddagger corroboram a esse mecanismo e ainda podem indicar que o catalisador tenha uma elevada afinidade ao complexo ativado, maior do que com os reagentes [214].

O maior valor em módulo da entropia de ativação observado para a reação entre benzaldeído e MPG é consistente com a maior viscosidade do sistema. Sabe-se que os valores de constantes de velocidade (k) são inversamente proporcionais à viscosidade do meio [215], o que foi observado para a reação em propilenoglicol, solvente mais viscoso

(Tabela 23), o que implica em valores mais negativos de ΔS^\ddagger , por consequência, maiores em módulo.

De posse dessas informações e de comparações com outros mecanismos clássicos, pode ser elaborada uma proposta de mecanismo de acetalização do benzaldeído catalisada por metaloporfirinas (Figura 64).

Assim como no mecanismo geral (Figura 32), o ciclo catalítico teria início pela coordenação do benzaldeído à metaloporfirina, havendo a ativação da carbonila e aumento do seu caráter eletrofílico (i). Isso possibilitaria o ataque nucleofílico de R_1OH , podendo ser um álcool, glicol, epóxido, à carbonila (ii) e a formação do intermediário hemiacetal por rearranjo de cargas (iii). A liberação do íon oxônio (iv) formaria a metaloporfirina contendo uma hidroxila coordenada axialmente (iv), uma espécie nucleofílica; o íon oxônio poderia então sofrer mais um ataque nucleofílico de uma nova molécula R_2OH (v) quando se utiliza álcoois como acetalizantes, ou ainda da hidroxila livre do glicol quando esse é utilizado. Esta espécie catiônica pode ser desprotonada pelo catalisador na sua forma nucleofílica (vi) ocorrendo a liberação do produto acetal e em seguida da molécula de água coordenada axialmente à metaloporfirina (vii), regenerando o catalisador.

A proposta de ciclo catalítico (Figura 64) é a primeira envolvendo metaloporfirinas como catalisadores ácidos de acetalização e necessita de um suporte espectroscópico que possa auxiliar na identificação de intermediários e de um suporte teórico no cálculo de energias e previsão de estados de transição e intermediários. Porém é uma proposta análoga à da catálise ácida geral e com embasamento nos dados cinéticos e parâmetros termodinâmicos determinados neste trabalho [44,211–214].

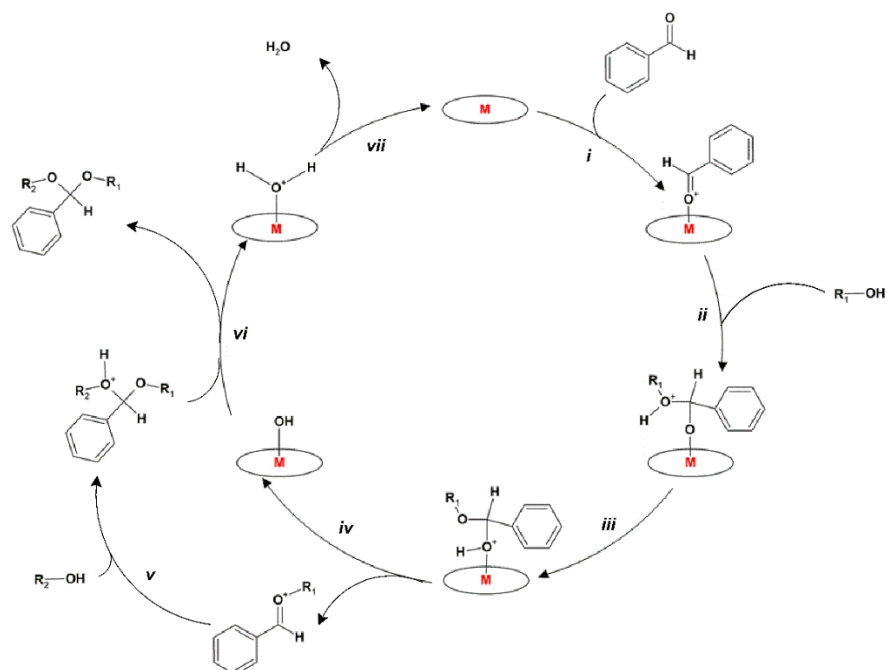


Figura 64. Proposta de mecanismo de acetalização do benzaldeído catalisada por metaloporfirinas (elipse contendo **M** ao centro).

II.4. Considerações parciais

As propriedades ácidas de Lewis de metaloporfirinas, com diferentes metais e substituições nos ligantes, foram avaliadas frente a acetalização do benzaldeído na mistura etanol/ortoformiato de trietila (TEOF), formando o dietil acetal em meio homogêneo. Observou-se que o efeito indutivo causado pela substituição periférica desempenha um papel importante na atividade dos catalisadores, uma vez que metaloporfirinas contendo o grupo 2,3,4,5,6-pentafluorofenila (M5F) nas posições *meso* do anel macrocíclicos foram mais ativas que as que continham o grupo 2,6-difluorofenila (M2F) e também apenas os grupos fenila (MP). Esse último grupo de metaloporfirinas não apresentou conversão na formação do acetal mesmo após 24 h de reação, independente do centro metálico. Dentre as metaloporfirinas M5F observou-se uma relação entre atividade catalítica e o centro metálico, não sendo possível determinar até o presente momento a natureza desse fenômeno, sendo o complexo Fe5F o mais ácido. O agente acetalizante nessa reação foi o etanol, sendo que o papel do TEOF aparentemente foi o de agente secante, consumindo a água formada e deslocando o equilíbrio na geração de produtos. Não se observou hidrólise do acetal formado, mesmo após longos tempos de reação em contato com o catalisador ácido.

Os resultados experimentais mostraram coerência com reações obedecendo uma lei de velocidade de primeira ordem, sendo possível estimar os valores de constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem em diferentes temperaturas e, conseqüentemente, estimar a energia de ativação do processo. Os valores de frequência de *turnover* (TOF) possibilitaram avaliar a quantidade ideal de catalisador a ser empregado na reação de formação do dietil acetal, tendo em vista fatores cinéticos e experimentais.

O complexo Fe5F mostrou-se ativo na acetalização não só do benzaldeído, mas também da acetofenona, com diferentes agentes protetores para ambos: álcoois, glicóis, glicerol e epóxido. A formação de anéis 1,3-dioxolanos substituídos – os acetais cíclicos – se mostrou mais favorável que a dos acetais alifáticos, sendo determinada uma seletividade de até 13 vezes maior para a obtenção do acetal cíclico, favorecido tanto por fatores cinéticos como termodinâmicos.

A partir do acompanhamento cinético das reações entre benzaldeído e etilenoglicol e benzaldeído e propilenoglicol foi possível estimar parâmetros cinéticos e termodinâmicos. Os valores de energia de ativação, entropia e entalpia de ativação permitiram comparar ambos os sistemas, sendo determinados pela primeira vez para reações de acetalização catalisadas por metaloporfirinas e dando indícios sobre o mecanismo da reação catalisada e a natureza dos estados de transição e possíveis intermediários.

Considerações finais desse trabalho

Nesse trabalho foi possível estudar a aplicação de complexos conhecidos há muito tempo pela química inorgânica, baseados em moléculas provenientes da biomassa ou bioinspiradas – aminoácidos e porfirinas – como catalisadores de reações de adição à carbonila. Essas reações são de extremo interesse para qualquer campo que envolva transformações químicas, seja na indústria ou na academia, pois possibilitam a formação de ligações C–C com baixo gasto energético.

Os complexos de cobre(II) com aminoácidos L-alanina e L-fenilalanina como ligantes apresentaram propriedades básicas, fato inusitado ao desenvolver compostos contendo Cu(II) em geometria quadrado planar, pois esperava-se obter moléculas onde os centros de cobre fossem ativos em reações específicas. Entretanto, essa basicidade foi explorada com sucesso ao utilizar os complexos como catalisadores em reações de condensação de Knoevenagel e adição de Michael, ambas em meio heterogêneo.

A inovação aqui proposta não foi no desenvolvimento de novos materiais, mas sim na aplicação de uma propriedade diferenciada para complexos clássicos e conhecidos. Os resultados alcançados nesse trabalho podem abrir portas para o desenvolvimento de novos materiais e processos envolvendo conceitos básicos, já que os catalisadores apresentaram basicidade moderada e possibilidade de estereosseleção na síntese de moléculas contendo centros de quiralidade.

Metaloporfirinas, catalisadores clássicos na oxidação seletiva de hidrocarbonetos, tiveram sua propriedade ácida de Lewis avaliada frente à reação de acetalização. Fatores eletrônicos tanto do ligante como do centro metálico mostraram-se importantes na regulação da acidez do metal, resultando no complexo Fe5F como o mais ativo frente a acetalização.

A atividade desses compostos foi avaliada em diferentes condições, sendo possível estimar parâmetros físico-químicos, como constantes de velocidade, energia de ativação e entalpia e entropia de ativação para a síntese de acetais cíclicos. Além disso, estudou-se diferentes substratos para essas reações e observou-se um amplo escopo de possibilidades, podendo o complexo ser usado como catalisador frente a proteção de aldeídos e cetonas, aplicando diferentes grupos protetores, como álcoois, glicóis e epóxidos. Os parâmetros de ativação determinados podem dar indícios sobre o ciclo catalítico. A avaliação do escopo de substratos e compreensão do mecanismo da reação permitem o planejamento de novos processos envolvendo metaloporfirinas como catalisadores em reações que possibilitem a formação de um intermediário e seu consumo *in situ*, por exemplo em reações em cascata seletivas que demandem catalisadores específicos.

Referências Bibliográficas

- [1] J.V. Comasseto, A.A. Dos Santos, *Química fina: sua origem e importância*. Rev. USP. (2008) 68–77.
 - [2] N.B. de Oliveira, *Inovação e produção na química fina*. Quim. Nova. 28 (2005) 79–85.
 - [3] R. Mullin, *Fine chemicals: there are hard times at the glamour end of the chemical spectrum*. Enterp. Chem. Sci. (2012) 6–9.
 - [4] P. Wongtschowski, *Indústria Química - Riscos e Oportunidades*, 2a ed., Edgard Blucher, São Paulo, n.d.
 - [5] F. Galembeck, A.C.M. dos Santos, H.C. Schumacher, M.M. Rippel, R. Rosseto, *Indústria química: Evolução recente, problemas e oportunidades*. Quim. Nova. 30 (2007) 1413–1419.
 - [6] P. Silva, S.M.F. Vilela, J.P.C. Tomé, F.A. Almeida Paz, *Multifunctional metal–organic frameworks: from academia to industrial applications*. Chem. Soc. Rev. 44 (2015) 6774–6803.
 - [7] M.J. Climent, A. Corma, S. Iborra, *Converting carbohydrates to bulk chemicals and fine chemicals over heterogeneous catalysts*. Green Chem. 13 (2011) 520–540.
 - [8] P. Yurkanis Bruice, *Organic chemistry*, 6th ed., Prentice Hall, 2010.
 - [9] I. Fleming, *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, 1st ed., John Wiley & Sons, Inc., Chichester, 2010.
 - [10] A. Rauk, *Orbital interaction theory of organic chemistry*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., Chichester, 2001.
 - [11] E.C. Ashby, J. Laemmle, H.M. Neumann, *The mechanisms of Grignard reagent addition to ketones*. Acc. Chem. Res. 7 (1973) 272–280.
 - [12] J.F. Garst, M.P. Soriaga, *Grignard reagent formation*. Coord. Chem. Rev. 248 (2004) 623–652.
 - [13] A.T. Nielsen, W.J. Houlihan, *The aldol condensation*. Org. React. (1968) 1–438.
 - [14] B.M. Trost, C.S. Brindle, *The direct catalytic asymmetric aldol reaction*. Chem. Soc. Rev. 39 (2010) 1600–1632.
 - [15] E.M.C. Carreira, A. Fettes, C. Marti, *Catalytic enantioselective aldol addition reactions*. Org. React. 67 (2006) 1–216.
 - [16] E. Knoevenagel, *Condensation von malonsäure mit aromatischen aldehyden durch ammoniak und amine*. Berichte Der Dtsch. Chem. Gesellschaft. 31 (1898) 2596–2619.
 - [17] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*, Elsevier Ltd, Burlington, 2005.
-

- [18] G. Jones, *The Knoevenagel condensation*. Org. React. (1964) 204–273.
- [19] A. Gaona, J.M. Moreno, A. Velty, U. Díaz, A. Corma, *One-pot synthesis of hierarchical porous layered hybrid materials based on aluminosilicate sheets and organic functional pillars*. J. Mater. Chem. A. 2 (2014) 19360–19375.
- [20] M. Opanasenko, A. Dhakshinamoorthy, M. Shamzhy, P. Nachtigall, M. Horáček, H. Garcia, J. Čejka, *Comparison of the catalytic activity of MOFs and zeolites in Knoevenagel condensation*. Catal. Sci. Technol. 3 (2013) 500–507.
- [21] A. Rahmati, K. Vakili, *L-Histidine and L-arginine promote Knoevenagel reaction in water*. Amino Acids. 39 (2010) 911–916.
- [22] N.N. Karade, S. V. Gampawar, S. V. Shinde, W.N. Jadhav, *L-Proline catalyzed solvent-free Knoevenagel condensation for the synthesis of 3-substituted coumarins*. Chinese J. Chem. 25 (2007) 1686–1689.
- [23] A.R. Burgoyne, R. Meijboom, *Knoevenagel condensation reactions catalysed by metal-organic frameworks*. Catal. Letters. 143 (2013) 563–571.
- [24] S. Patil, S.D. Jadhav, M.B. Deshmukh, *Calcined eggshell (CES): An efficient natural catalyst for Knoevenagel condensation under aqueous condition*. J. Chem. Sci. 125 (2013) 851–857.
- [25] A. Ilangoan, S. Muralidharan, S. Maruthamuthu, *A systematic study on Knoevenagel reaction and Nazarov cyclization of less reactive carbonyl compounds using rare earth triflates and its applications*. J. Korean Chem. Soc. 55 (2011) 1000–1006.
- [26] E. Gianotti, U. Diaz, A. Velty, A. Corma, *Designing bifunctional acid–base mesoporous hybrid catalysts for cascade reactions*. Catal. Sci. Technol. 3 (2013) 2677–2688.
- [27] M. Položij, M. Rubeš, J. Čejka, P. Nachtigall, *Catalysis by dynamically formed defects in a metal-organic framework structure: Knoevenagel reaction catalyzed by copper benzene-1,3,5-tricarboxylate*. ChemCatChem. 6 (2014) 2821–2824.
- [28] F.X.L. Xamena, F.G. Cirujano, A. Corma, *An unexpected bifunctional acid base catalysis in IRMOF-3 for Knoevenagel condensation reactions*. Microporous Mesoporous Mater. 157 (2012) 112–117.
- [29] M.B. Deshmukh, S.S. Patil, S.D. Jadhav, P.B. Pawar, *Green Approach for Knoevenagel condensation of aromatic aldehydes with active methylene group*. Synth. Commun. 42 (2012) 1177–1183.
- [30] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, Organic Chemistry, 2nd ed., Oxford University Press, 2012.
- [31] F.A. Carey, Organic Chemistry, 4th ed., The MacGraw-Hill Companies, New York, 2000.
-

- [32] A. Michael, *Ueber die addition von natriumacetessig- und natriummalonsäureäthern zu den aethern ungesättigter säuren*. J. Für Prakt. Chemie. 35 (1887) 349–356.
- [33] E. Reyes, U. Uria, J.L. Vicario, L. Carrillo, The Catalytic, Enantioselective Michael Reaction, in: Org. React., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 2016.
- [34] D.R. Little, M.R. Masjedizadeh, O. Wallquist, J.I. McLoughlin, *The intramolecular Michael reaction*. Org. React. (1995) 316–543.
- [35] E.D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo, The Michael Reaction, in: Org. React., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 1959: pp. 179–556.
- [36] J.N. Armor, *A history of industrial catalysis*. Catal. Today. 163 (2011) 3–9.
- [37] M.M. Ramirez-Corredores, *Catalysis research in Latin America*. Appl. Catal. A Gen. 197 (2000) 3–9.
- [38] J. Dupont, *A catálise no Brasil nos últimos 25 anos: uma história de sucesso*. Quim. Nova. 25 (2002) 12–13.
- [39] Q. Michaudel, Y. Ishihara, P.S. Baran, *Academia–industry symbiosis in organic chemistry*. Acc. Chem. Res. 48 (2015) 712–721.
- [40] Web Of Science: <https://www.webofknowledge.com/> – acesso em 7 de abril de 2017.
- [41] KAUST Catalysis Center. <https://kcc.kaust.edu.sa/> – acesso em 26 de abril de 2017.
- [42] K.J. Laidler, *A glossary of terms used in chemical kinetics, including reaction dynamics (IUPAC Recommendations 1996)*. Pure Appl. Chem. 68 (1996).
- [43] P. Atkins, J. de Paula, Atkins' Physical Chemistry, 8th ed., Oxford University Press, Oxford.
- [44] S. Kozuch, S. Shaik, *How to conceptualize catalytic cycles? the energetic Span model*. Acc. Chem. Res. 44 (2011) 101–110.
- [45] S. Kozuch, J.M.L. Martin, *“Turning over” definitions in catalytic cycles*. ACS Catal. 2 (2012) 2787–2794.
- [46] G. Ertl, H. Knözinger, F. Schüth, J. Weitkamp, eds., Handbook of Heterogeneous Catalysis, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2008.
- [47] P. Anastas, J.C. Warner, Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press, New York, 1998.
- [48] A.M. Rouhi, *Fine chemicals companies are jockeying for position to deliver the increasingly complicated chiral small molecules of the future*. Chem Eng News. 81 (2003) 45–61.
- [49] A. Philippidis, *The top 15 best-selling drugs of 2016*. <https://www.genengnews.com/the-lists/the-top-15-best-selling-drugs-of-2016/77900868> – acesso em 17 de outubro de 2017.
-

- [50] C. Bolm, J.A. Gladysz, *Introduction: Enantioselective catalysis*. Chem. Rev. 103 (2003) 2761–2762.
- [51] P. García-García, M. Müller, A. Corma, *MOF catalysis in relation to their homogeneous counterparts and conventional solid catalysts*. Chem. Sci. 5 (2014) 2979–3007.
- [52] J. Gascon, A. Corma, F. Kapteijn, F.X. Llabre, *Metal organic framework catalysis: Quo vadis?*. ACS Catal. 4 (2014) 361–378.
- [53] M.J. Climent, A. Corma, S. Iborra, M.J. Sabater, *Heterogeneous catalysis for tandem reactions*. ACS Catal. 4 (2014) 870–891.
- [54] A. Dhakshinamoorthy, H. Garcia, *Cascade reactions catalyzed by metal organic frameworks*. ChemSusChem. 7 (2014) 2392–2410.
- [55] V. Blanco, D.A. Leigh, V. Marcos, *Artificial switchable catalysts*. Chem. Soc. Rev. 44 (2015) 5341–5370.
- [56] D. Mansuy, *A brief history of the contribution of metalloporphyrin models to cytochrome P450 chemistry and oxidation catalysis*. C. R. Chim. 10 (2007) 392–413.
- [57] M.K. Lam, K.T. Lee, A.R. Mohamed, *Homogeneous, heterogeneous and enzymatic catalysis for transesterification of high free fatty acid oil (waste cooking oil) to biodiesel: A review*. Biotechnol. Adv. 28 (2010) 500–518.
- [58] S. Roy, *Multifunctional enzymes and evolution of biosynthetic pathways: Retro-evolution by jumps*. Proteins Struct. Funct. Genet. 37 (1999) 303–309.
- [59] R. Callender, R.B. Dyer, *The dynamical nature of enzymatic catalysis*. Acc. Chem. Res. 48 (2015) 407–413.
- [60] H. Ley, *Über innere metall-komplexsalze. I*. Zeitschrift Für Elektrotechnik Und Elektrochemie. 10 (1904) 954–956.
- [61] M. Hakimi, T.S. Aliabadi, *Coordination chemistry of copper α -amino acid complexes*. World Appl. Program. 2 (2012) 431–443.
- [62] J.K. Maclaren, C. Janiak, *Amino-acid based coordination polymers*. Inorg. Chim. Acta. 389 (2012) 183–190.
- [63] J. Paradowska, M. Stodulski, J. Mlynarski, *Catalysts based on amino acids for asymmetric reactions in water*. Angew. Chemie - Int. Ed. 48 (2009) 4288–4297.
- [64] J. Le Bras, J. Muzart, *Amino acid/copper-catalyzed enantioselective allylic benzyloxylation of olefins in water promoted by diethylene glycol*. Tetrahedron: Assym. 14 (2003) 1911–1915.
- [65] A. Levina, J. Muzart, *Enantioselective allylic oxidation in the presence of the Cu(I) Cu(II)-proline catalytic system*. Tetrahedron: Assym. 6 (1995) 147–156.
- [66] J.B.F.N. Engberts, S. Otto, *A systematic study of ligand effects on a Lewis-acid-*
-

- catalyzed Diels–Alder reaction in water. Water-enhanced enantioselectivity.* J. Am. Chem. Soc. 121 (1999) 6798–6806.
- [67] K. Apler, R. Ding, U.M. Lindström, J. Wennerberg, S. Schultz, *α -Amino acid induced rate acceleration in aqueous biphasic Lewis acid catalyzed Michael addition reactions.* Angew. Chemie Int. Ed. 46 (2007) 4543–4546.
- [68] M.H. Robbins, R.S. Drago, *Activation of hydrogen peroxide for oxidation by copper(II) complexes.* J. Catal. 170 (1997) 295–303.
- [69] S. Goberna-Ferrón, V. Lillo, J.R. Galán-Mascarós, *[Cu(L-prolinate)₂]: A catalyst for environmentally friendly oxidation of alkanes and alkenes with H₂O₂ and O₂.* Catal. Commun. 23 (2012) 30–33.
- [70] G. Varga, S. Ziegenheim, S. Muráth, Z. Csendes, Á. Kukovecz, Z. Kónya, S. Carlson, L. Korecz, E. Varga, P. Pusztai, P. Sipos, I. Pálinkó, *Cu(II)-amino acid–CaAl-layered double hydroxide complexes, recyclable, efficient catalysts in various oxidative transformations.* J. Mol. Catal. A Chem. 423 (2016) 49–60.
- [71] D. Ma, Q. Cai, *Copper/amino acid catalyzed cross-couplings of aryl and vinyl halides with nucleophiles.* Acc. Chem. Res. 41 (2008) 1450–1460.
- [72] L. Marchetti, M. Levine, *Biomimetic catalysis.* ACS Catal. 1 (2011) 1090–1118.
- [73] J. Rittle, J.M. Younker, M.T. Green, *Cytochrome P450: The active oxidant and its spectrum.* Inorg. Chem. 49 (2010) 3610–3617.
- [74] T.L. Poulos, *Heme enzyme structure and function.* Chem. Rev. 114 (2014) 3919–3962.
- [75] F.P. Guengerich, *Cytochrome P450 and chemical toxicology.* Chem. Res. Toxicol. 21 (2008) 70–83.
- [76] C.-M. Che, V.K.-Y. Lo, C.-Y. Zhou, J.-S. Huang, *Selective functionalisation of saturated C–H bonds with metalloporphyrin catalysts.* Chem. Soc. Rev. 40 (2011) 1950.
- [77] B. Meunier, *Metalloporphyrins as versatile catalysts for oxidation reactions and oxidative DNA cleavage.* Chem. Rev. 92 (1992) 1411–1456.
- [78] D. Dolphin, T.G. Traylor, L.Y. Xie, *Polyhaloporphyrins: Unusual ligands for metals and metal-catalyzed oxidations.* Acc. Chem. Res. 30 (1997) 251–259.
- [79] P. Rothmund, *A new porphyrin synthesis. The synthesis of porphin¹.* J. Am. Chem. Soc. 58 (1936) 625–627.
- [80] P. Rothmund, *Porphyrin studies. III.¹ The structure of the porphine² ring system.* J. Am. Chem. Soc. 61 (1939) 2912–2915.
- [81] A.D. Adler, F.R. Longo, J.D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, *A simplified synthesis for meso-tetraphenylporphine.* J. Org. Chem. 32 (1967) 476.
- [82] A.D. Adler, F.R. Longo, F. Kampas, J. Kim, *On the preparation of*
-

- metalloporphyrins*. J. Inorg. Nucl. Chem. 32 (1970) 2443–2445.
- [83] J.T. Groves, G.A. McClusky, R.E. White, M.J. Coon, *Aliphatic hydroxylation by highly purified liver microsomal cytochrome P-450. Evidence for a carbon radical intermediate*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 81 (1978) 154–160.
- [84] J.T. Groves, R.C. Haushalter, M. Nakamura, T.E. Nemo, B.J. Evans, *High-valent iron-porphyrin complexes related to peroxidase and cytochrome P-450*. J. Am. Chem. Soc. 103 (1981) 2884–2886.
- [85] E. do Nascimento, G. de F. Silva, F.A. Caetano, M.A.M. Fernandes, D.C. da Silva, M.E.M.D. de Carvalho, J.M. Pernaut, J.S. Rebouças, Y.M. Idemori, *Partially and fully β -brominated Mn-porphyrins in P450 biomimetic systems: Effects of the degree of bromination on electrochemical and catalytic properties*. J. Inorg. Biochem. 99 (2005) 1193–1204.
- [86] G. de F. Silva, J.S. Rebouças, I. Spasojević, L. Benov, Y.M. Idemori, I. Batinić-Haberle, *SOD-like activity of Mn(II) β -octabromo-meso-tetrakis(N-methylpyridinium-3-yl)porphyrin equals that of the enzyme itself*. Arch. Biochem. Biophys. 477 (2008) 105–112.
- [87] D. Bai, S. Duan, L. Hai, H. Jing, *Carbon dioxide fixation by cycloaddition with epoxides, catalyzed by biomimetic metalloporphyrins*. ChemCatChem. 4 (2012) 1752–1758.
- [88] B.M.J.M. Suijkerbuijk, D.J. Schamhart, H. Kooijman, A.L. Spek, G. van Koten, R.J.M. Klein Gebbink, *Mono(NCN-pincer palladium)-metalloporphyrin catalysts: evidence for supramolecular bimetallic catalysis*. Dalton Trans. 39 (2010) 6198.
- [89] A.M. Shultz, O.K. Farha, J.T. Hupp, S.T. Nguyen, *A catalytically active, permanently microporous mof with metalloporphyrin struts*. J. Am. Chem. Soc. 131 (2009) 4204–4205.
- [90] A. Berkessel, E. Ertürk, C. Laporte, *Chiral Chromium(III) porphyrins as highly enantioselective catalysts for hetero-Diels–Alder reactions between aldehydes and dienes*. Adv. Synth. Catal. 348 (2006) 223–228.
- [91] T. Takanami, M. Hayashi, K. Suda, *Metalloporphyrin Cr(TPP)Cl-catalyzed Claisen rearrangement of simple aliphatic allyl vinyl ethers and its unique stereoselectivity*. Tetrahedron Lett. 46 (2005) 2893–2896.
- [92] T. Shiba, D. Kuroda, T. Kurahashi, S. Matsubara, *Cobalt porphyrin catalyzed [3+2] cycloaddition of cyclopropanes and carbonyl compounds*. Synlett. 25 (2014) 2005–2008.
- [93] M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, R. Shaibani, *Rapid and efficient ring opening of epoxides catalyzed by a new electron deficient tin(IV) porphyrin*. Tetrahedron. 60 (2004) 6105–6111.
-

- [94] M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, I. Mohammadpoor-Baltork, S.A. Taghavi, *High-valent tin(IV) porphyrin, $\text{Sn}^{\text{IV}}(\text{TPP})(\text{BF}_4)_2$, as an efficient catalyst for the ring-opening of epoxides*. Catal. Commun. 8 (2007) 2087–2095.
- [95] S.A. Taghavi, M. Moghadam, I. Mohammadpoor-Baltork, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, A.R. Khosropour, V. Ahmadi, *Investigation of the catalytic activity of an electron-deficient vanadium(IV) tetraphenylporphyrin: A new, highly efficient and reusable catalyst for ring-opening of epoxides*. Polyhedron. 30 (2011) 2244–2252.
- [96] M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, I. Mohammadpoor-Baltork, S. Gharaati, *$[\text{Sn}^{\text{IV}}(\text{TPP})(\text{BF}_4)_2]$: An efficient and reusable catalyst for chemoselective trimethylsilylation of alcohols and phenols with hexamethyldisilazane*. Polyhedron. 29 (2010) 212–219.
- [97] S. Gharaati, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, I. Mohammadpoor-Baltork, F. Kosari, *Highly efficient and selective methoxymethylation of alcohols and phenols catalyzed by high-valent tin(IV) porphyrin*. Inorg. Chim. Acta. 363 (2010) 1995–2000.
- [98] M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, I. Mohammadpoor-Baltork, M. Khajehzadeh, F. Kosari, M. Araghi, *High-valent $[\text{Sn}^{\text{IV}}(\text{Br}_8\text{TPP})(\text{OTf})_2]$ as a highly efficient and reusable catalyst for selective methoxymethylation of alcohols and phenols: The effect of substituted bromines on the catalytic activity*. Polyhedron. 29 (2010) 238–243.
- [99] S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, *Iron(III) 5,10,15,20-tetrakis(pentafluorophenyl)-porphyrin as an efficient catalyst for conversion of epoxides to thiiranes*. J. Chem. Res. - Part S. (1999) 370–371.
- [100] K. Venkatasubbaiah, X. Zhu, E. Kays, K.I. Hardcastle, C.W. Jones, *Co(III)-porphyrin-mediated highly regioselective ring-opening of terminal epoxides with alcohols and phenols*. ACS Catal. 1 (2011) 489–492.
- [101] S. Zhu, X. Xu, J.A. Perman, X.P. Zhang, *A general and efficient Cobalt(II)-based catalytic system for highly stereoselective cyclopropanation of alkenes with α -cyanodiazooacetates*. J. Am. Chem. Soc. 132 (2010) 12796–12799.
- [102] X. Cui, X. Xu, H. Lu, S. Zhu, L. Wojtas, X.P. Zhang, *Enantioselective cyclopropanation of alkynes with acceptor/acceptor- substituted diazo reagents via Co(II)-based metalloradical catalysis*. J. Am. Chem. Soc. 133 (2011) 3304–3307.
- [103] W.I. Dzik, X. Xu, X.P. Zhang, J.N.H. Reek, B. de Bruin, *“Carbene radicals” in $\text{Co}^{\text{II}}(\text{por})$ -catalyzed olefin cyclopropanation*. J. Am. Chem. Soc. 132 (2010) 10891–10902.
- [104] H. Lu, W.I. Dzik, X. Xu, L. Wojtas, B. De Bruin, X.P. Zhang, *Experimental evidence for cobalt(III)-carbene radicals: Key intermediates in cobalt(II)-based metalloradical*
-

- cyclopropanation*. J. Am. Chem. Soc. 133 (2011) 8518–8521.
- [105] M.Y. Lee, Y. Chen, X.P. Zhang, *General and selective olefination of aldehydes and ketones catalyzed by a cobalt(II) porphyrin complex*. Organometallics. 22 (2003) 4905–4909.
- [106] S. Nakagaki, *Memorial Descritivo*. (2014) 1–74.
- [107] S. Nakagaki, G.K.B. Ferreira, A.L. Marçal, K.J. Ciuffi, *Metalloporphyrins immobilized on silica and modified silica as catalysts in heterogeneous processes*. Curr. Org. Synth. 11 (2014) 67–88.
- [108] G.S. Machado, K.A.D.F. Castro, F. Wypych, S. Nakagaki, *Immobilization of metalloporphyrins into nanotubes of natural halloysite toward selective catalysts for oxidation reactions*. J. Mol. Catal. A Chem. 283 (2008) 99–107.
- [109] M. Halma, K.A.D.F. Castro, C. Taviot-Gueho, V. Prévot, C. Forano, F. Wypych, S. Nakagaki, *Synthesis, characterization, and catalytic activity of anionic iron(III) porphyrins intercalated into layered double hydroxides*. J. Catal. 257 (2008) 233–243.
- [110] S. Nakagaki, M. Halma, A. Bail, G.G.C. Arízaga, F. Wypych, *First insight into catalytic activity of anionic iron porphyrins immobilized on exfoliated layered double hydroxides*. J. Colloid Interface Sci. 281 (2005) 417–423.
- [111] G.S. Machado, F. Wypych, S. Nakagaki, *Anionic iron(III) porphyrins immobilized on zinc hydroxide chloride as catalysts for heterogeneous oxidation reactions*. Appl. Catal. A Gen. 413–414 (2012) 94–102.
- [112] S. Nakagaki, K. Mantovani, G.S. Machado, K.A.D.F. Castro, F. Wypych, *Recent advances in solid catalysts obtained by metalloporphyrins immobilization on layered anionic exchangers: A short review and some new catalytic results*. Molecules. 21 (2016) 291–316.
- [113] S. Nakagaki, A. Bail, V.C. dos Santos, V.H.R. de Souza, H. Vrubel, F.S. Nunes, L.P. Ramos, *Use of anhydrous sodium molybdate as an efficient heterogeneous catalyst for soybean oil methanolysis*. Appl. Catal. A Gen. 351 (2008) 267–274.
- [114] V.C. Dos Santos, A. Bail, H.O. Okada, L.P. Ramos, K.J. Ciuffi, O.J. Lima, S. Nakagaki, *Methanolysis of soybean oil using tungsten-containing heterogeneous catalysts*. Energy and Fuels. 25 (2011) 2794–2802.
- [115] A. Bail, V.C. dos Santos, M.R. de Freitas, L.P. Ramos, W.H. Schreiner, G.P. Ricci, K.J. Ciuffi, S. Nakagaki, *Investigation of a molybdenum-containing silica catalyst synthesized by the sol-gel process in heterogeneous catalytic esterification reactions using methanol and ethanol*. Appl. Catal. B Environ. 130–131 (2013) 314–324.
- [116] V.C. dos Santos, K. Wilson, A.F. Lee, S. Nakagaki, *Physicochemical properties of*
-

- WO₃/ZrO₂ catalysts for palmitic acid esterification*. Appl. Catal. B Environ. 162 (2015) 75–84.
- [117] A.C.C. Bacilla, M.R. de Freitas, A. Bail, V.C. dos Santos, N. Nagata, Â. Silva, L. Marçal, K.J. Ciuffi, S. Nakagaki, *Heterogeneous/homogeneous esterification reaction catalyzed by a solid based on a vanadium salt*. J. Mol. Catal. A Chem. 422 (2016) 221–233.
- [118] Â. Silva, K. Wilson, A.F. Lee, V.C. dos Santos, A.C. Cons Bacilla, K.M. Mantovani, S. Nakagaki, *Nb₂O₅/SBA-15 catalyzed propanoic acid esterification*. Appl. Catal. B Environ. 205 (2017) 498–504.
- [119] G.M. Sheldrick, *A short history of SHELX*. Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr. 64 (2008) 112–122.
- [120] G.M. Sheldrick, *SHELXS-2013: Program for Crystal Structure Solution*. (2013).
- [121] G.M. Sheldrick, *Crystal structure refinement with SHELXL*. Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem. 71 (2015) 3–8.
- [122] G.M. Sheldrick, *SHELXL-2013: Program for Crystal Structure Refinement*.
- [123] Bruker, *Program APEX3*. (2014).
- [124] L.J. Farrugia, *WinGX and ORTEP for Windows: An update*. J. Appl. Crystallogr. 45 (2012) 849–854.
- [125] E. Yang, L. Wang, F. Wang, Q. Lin, Y. Kang, J. Zhang, *Zeolitic metal–organic frameworks based on amino acid*. Inorg. Chem. 53 (2014) 10027–10029.
- [126] M.S. Masoud, M.F. Amira, A.M. Ramadan, G.M. El-Ashry, *Synthesis and characterization of some pyrimidine, purine, amino acid and mixed ligand complexes*. Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 69 (2008) 230–238.
- [127] A. Corma, M. J. Climent, H. Carcía, J. Primo, *Formation and hydrolysis of acetals catalysed by acid Faujasites*. Appl. Catal. 59 (1990) 333–340.
- [128] H. Brevard, E. Cantergiani, T. Cachet, A. Chaintreau, J. Demyttenaere, L. French, K. Gassenmeier, D. Joulain, T. Koenig, H. Leijls, P. Liddle, G. Loesing, M. Marchant, K. Saito, F. Scanlan, C. Schippa, A. Scotti, F. Sekiya, A. Sherlock, *Guidelines for the quantitative gas chromatography of volatile flavouring substances, from the Working Group on Methods of Analysis of the International Organization of the Flavor Industry (IOFI)*. Flavour Fragr. J. 26 (2011) 297–299.
- [129] C. Baleizão, B. Gigante, H. García, A. Corma, *Chiral vanadyl salen complex anchored on supports as recoverable catalysts for the enantioselective cyanosilylation of aldehydes. Comparison among silica, single wall carbon nanotube, activated carbon and imidazolium ion as support*. Tetrahedron. 60 (2004) 10461–10468.
- [130] I. Luz, F.X. Llabrés i Xamena, A. Corma, *Bridging homogeneous and*
-

- heterogeneous catalysis with MOFs: "Click" reactions with Cu-MOF catalysts.* J. Catal. 276 (2010) 134–140.
- [131] I. Luz, F.X. Llabrés i Xamena, A. Corma, *Bridging homogeneous and heterogeneous catalysis with MOFs: Cu-MOFs as solid catalysts for three-component coupling and cyclization reactions for the synthesis of propargylamines, indoles and imidazopyridines.* J. Catal. 285 (2012) 285–291.
- [132] G.K.B. Ferreira, K.A.D.F. Castro, G.S. Machado, R.R. Ribeiro, K.J. Ciuffi, G.P. Ricci, J.A. Marques, S. Nakagaki, *Manganese porphyrin in solution and heterogenized in different materials mediates oxidation of hydrocarbons by iodosylbenzene.* J. Mol. Catal. A Chem. 378 (2013) 263–272.
- [133] H. Saltzman, J. Sharefkin, *Iodosobenzene.* Org. Synth. 43 (1963) 60.
- [134] A. Corma, S. Iborra, M. Iglesias, F. Sánchez, *MCM-41 heterogenized chiral amines as base catalysts for enantioselective Michael reaction.* Catal. Lett. 82 (2002) 237–242.
- [135] P.B. Kisanga, P. Ilankumaran, B.M. Fetterly, J.G. Verkade, *P(RNCH₂CH₂)₃N: Efficient 1,4-addition catalysts.* J. Org. Chem. 67 (2002) 3555–3560.
- [136] B.V. Subba Reddy, K. Bhavani, A. Raju, J.S. Yadav, *A novel trifunctional organocatalyst for the asymmetric aldol reaction: a facile enantioselective synthesis of β -hydroxyketones.* Tetrahedron: Asym. 22 (2011) 881–886.
- [137] G.H. Jeffrey, J. Bassett, J. Mendham, R.C. Denney, *Vogel's textbook of Quantitative chemical analysis*, 5th ed., Longman Scientific & Technical, New York, 1999.
- [138] J.K. Inglis, *Ethyl cyanoacetate.* Org. Synth. 8 (1928) 74.
- [139] D. Van der Helm, M.B. Lawson, E.L. Enwall, *The crystal structure of bis-(L-phenylalaninato)copper(II).* Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Crystallogr. Cryst. Chem. 27 (1971) 2411–2418.
- [140] S. Elzey, J. Baltrusaitis, S. Bian, V.H. Grassian, *Formation of paratacamite nanomaterials via the conversion of aged and oxidized copper nanoparticles in hydrochloric acidic media.* J. Mater. Chem. 21 (2011) 3162–3169.
- [141] S. Harinipriya, V. Sudha, M. V. Sangaranarayanan, E.J.P. Malar, *Adsorption of enantiomers on metal surfaces: Application to D- and L-alanine on Cu, Ni and Zn electrodes.* J. Electrochem. Soc. 160 (2013) G102–G110.
- [142] E. Prenesti, P.G. Daniele, M. Prencipe, G. Ostacoli, *Spectrum-structure correlation for visible absorption spectra of copper(II) complexes in aqueous solution.* Polyhedron. 18 (1999) 3233–3241.
- [143] E. Prenesti, P.G. Daniele, S. Berto, S. Toso, *Spectrum-structure correlation for visible absorption spectra of copper(II) complexes showing axial co-ordination in*
-

- aqueous solution*. Polyhedron. 25 (2006) 2815–2823.
- [144] G. Tabbi, A. Giuffrida, R.P. Bonomo, *Determination of formal redox potentials in aqueous solution of copper(II) complexes with ligands having nitrogen and oxygen donor atoms and comparison with their EPR and UV-Vis spectral features*. J. Inorg. Biochem. 128 (2013) 137–145.
- [145] S. Awasthi, N.T. Saraswatshi, *Crystal structure of alanine-copper(II) complex to understand the mechanism of salt induced prebiotic oligomerization of amino acids*. Cryst. Res. Technol. 50 (2015) 304–311.
- [146] A. Dijkstra, *The crystal structure of the copper complex of L-alanine*. Acta Crystallogr. 20 (1966) 588–590.
- [147] X. Cao, G. Fischer, *Infrared spectra of monomeric L-alanine and L-alanine-N-d₃ zwitterions isolated in a KBr matrix*. Chem. Phys. 255 (2000) 195–204.
- [148] A. Cuevas, I. Viera, M.H. Torre, E. Kremer, S.B. Etcheverry, E.J. Baran, *Infrared spectra of the copper (II) complexes of amino acids with hydroxylic residues*. Acta Farm. Bonaer. 17 (1999) 213–218.
- [149] M.T.S. Rosado, M.L.R.S. Duarte, R. Fausto, *Vibrational spectra (FT-IR, Raman and MI-IR) of α - and β -alanine*. J. Mol. Struct. 410–411 (1997) 343–348.
- [150] G. Deacon, R.J. Phillips, *Relationships between the carbon-oxygen stretching frequencies of carboxylato complexes and the type of carboxylate coordination*. Coord. Chem. Rev. 33 (1980) 227–250.
- [151] R.D. Gillard, R. Mason, N.C. Payne, G.B. Robertson, *cis-trans-Isomerism of Bis-(α -alaninato)copper(II)*. Chem. Commun. (1966) 155–156.
- [152] S.M. Moussa, R.R. Fenton, B.J. Kennedy, R.O. Piltz, *Hydrogen bonding in cis-bis(L-alaninato)copper(II): a single crystal neutron diffraction study*. Inorg. Chim. Acta. 288 (1999) 29–34.
- [153] T. V. Berestova, L.G. Kuzina, N.A. Amineva, I.S. Faizrakhmanov, I.A. Massalimov, A.G. Mustafin, *ATR-FTIR spectroscopic investigation of the cis- and trans- bis-(α -amino acids) copper(II) complexes*. J. Mol. Struct. 1137 (2017) 260–266.
- [154] W.H. Bragg, W.L. Bragg, *The reflection of X-rays by crystals*. Proc. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci. 88 (1913) 428–438.
- [155] C.A. Fernandez, S.K. Nune, H. V. Annapureddy, L.X. Dang, B.P. McGrail, F. Zheng, E. Polikarpov, D.L. King, C. Freeman, K.P. Brooks, *Hydrophobic and moisture-stable metal-organic frameworks*. Dalt. Trans. 44 (2015) 13490–13497.
- [156] J.G. Nguyen, S.M. Cohen, *Moisture-resistant and superhydrophobic metal-organic frameworks obtained via postsynthetic modification*. J. Am. Chem. Soc. 132 (2010) 4560–4561.
- [157] M. Hübner, A. Stanila, A. Marcu, I.B. Cozar, L. David, M. Bunoiu, I. Malaescu,
-

- Physico-chemical and spectroscopic investigations of new metallic complexes with phenylalanine as ligand.* AIP Conf. Proc. 197 (2009) 197–202.
- [158] T.O. Aiyelabola, O. Isaac, A. Olugbenga, *Structural and antimicrobial studies of coordination compounds of phenylalanine and glycine.* Int. J. Chem. 4 (2012) 49–59.
- [159] B. Douglas, D. McDaniel, J. Alexander, *Concepts and Models of Inorganic Chemistry*, 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994.
- [160] M. Angelușiu, G. Almăjan, D. Ilieș, T. Roșu, M. Negoiu, *Cu(II) complexes with nitrogen-oxygen donor ligands: Synthesis and biological activity.* Chem. Bull. "POLITEHNICA" Univ. (Timisoara). 53 (2008) 78–82.
- [161] S. Olsztynska, M.K. Ska, L. Vrielynck, N. Dupuy, *Vibrational spectroscopic study of L-phenylalanine.* Appl. Spectrosc. 55 (2001) 901–907.
- [162] C.C. Wagner, E.J. Baran, *Spectroscopic and magnetic behaviour of the copper(II) complex of L-tryptophan.* Acta Farm. Bonaer. 23 (2004) 339–342.
- [163] P.G.M. Wuts, T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 2006.
- [164] A. Corma, H. García, *Lewis acids: From conventional homogeneous to green homogeneous and heterogeneous catalysis.* Chem. Rev. 103 (2003) 4307–4365.
- [165] C.-H. Lin, S.D. Lin, Y.-H. Yang, T.-P. Lin, *The synthesis and hydrolysis of dimethyl acetals catalyzed by sulfated metal oxides. An efficient method for protecting carbonyl groups.* Catal. Letters. 73 (2001) 121–125.
- [166] M. Hatano, T. Ikeno, T. Miyamoto, K. Ishihara, *Chiral lithium binaphtholate aqua complex as a highly effective asymmetric catalyst for cyanohydrin synthesis.* J. Am. Chem. Soc. 127 (2005) 10776–10777.
- [167] L. Zhu, C.J. Brassard, X. Zhang, P.M. Guha, R.J. Clark, *On the mechanism of copper(I)-catalyzed azide–alkyne cycloaddition.* Chem. Rec. (2016) 1501–1517.
- [168] L. Zani, C. Bolm, *Direct addition of alkynes to imines and related C=N electrophiles: A convenient access to propargylamines.* Chem. Commun. 26 (2006) 4263–75.
- [169] V.A. Peshkov, O.P. Pereshivko, E. V. Van der Eycken, *A walk around the A³-coupling.* Chem. Soc. Rev. 41 (2012) 3790.
- [170] K.A.D.F. Castro, S. Silva, P.M.R. Pereira, M.M.Q. Simões, M. da G.P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, F. Wypych, J.P.C. Tomé, S. Nakagaki, *Galactodendritic porphyrinic conjugates as new biomimetic catalysts for oxidation reactions.* Inorg. Chem. 54 (2015) 4382–4393.
- [171] A. Banaei, B. Rezazadeh, *Epoxidation of cyclooctene by host (nanocavity of zeolite-Y) guest (copper(II) complexes with 16- and 17-membered diaza dioxo macrocyclic Schiff bases) nanocomposite materials.* J. Coord. Chem. 66 (2013)
-

- 2129–2140.
- [172] V. Krainik, V. Ushkalova, *Impact of copper complexes with α -alanine on the oxidation of ethyl oleate in oil-in-water emulsions*. 1 (2013) 59–63.
- [173] S. Skounas, C. Methenitis, G. Pneumatikakis, M. Morcellet, *Kinetic studies and mechanism of hydrogen peroxide catalytic decomposition by Cu(II) complexes with polyelectrolytes derived from L-alanine and glycylglycine*. Bioinorg. Chem. Appl. 2010 (2010) 1–9.
- [174] P. Valvekens, M. Vandichel, M. Waroquier, V. Van Speybroeck, D. De Vos, *Metal-dioxidoterephthalate MOFs of the MOF-74 type: Microporous basic catalysts with well-defined active sites*. J. Catal. 317 (2014) 1–10.
- [175] A.C.O. Hann, A. Lapworth, VII.—*Optically active esters of β -ketonic and β -aldehydic acids. Part IV. Condensation of aldehydes with menthyl acetoacetate*. J. Chem. Soc., Trans. 85 (1904) 46–56.
- [176] X. Zhang, E.S. Man Lai, R. Martin-Aranda, K.L. Yeung, *An investigation of Knoevenagel condensation reaction in microreactors using a new zeolite catalyst*. Appl. Catal. A Gen. 261 (2004) 109–118.
- [177] L. Qi, Y. Wei, L. Xu, Z. Liu, *Reaction behaviors and kinetics during induction period of methanol conversion on HZSM-5 zeolite*. ACS Catal. 5 (2015) 3973–3982.
- [178] B. List, *Proline-catalyzed asymmetric reactions*. Tetrahedron. 58 (2002) 5573–5590.
- [179] K. Aplander, R. Ding, U.M. Lindström, J. Wennerberg, S. Schultz, *α -Amino acid induced rate acceleration in aqueous biphasic Lewis acid catalyzed Michael addition reactions*. 46 (2007) 4543–4546.
- [180] H.E.B. Lempers, R.A. Sheldon, *The stability of chromium in CrAPO-5, CrAPO-11, and CrS-1 during liquid phase oxidations*. J. Catal. 175 (1998) 62–69.
- [181] J.M. Thomas, *Heterogeneous catalysis: Enigmas, illusions, challenges, realities, and emergent strategies of design*. J. Chem. Phys. 128 (2008) 182502.
- [182] A.H. Chughtai, N. Ahmad, H.A. Younus, A. Laypkov, F. Verpoort, *MetaL-organic frameworks: versatile heterogeneous catalysts for efficient catalytic organic transformations*. Chem. Soc. Rev. 44 (2015) 6804–6849.
- [183] E. Reyes, U. Uria, J.L. Vicario, L. Carrillo, *The Catalytic, Enantioselective Michael Reaction*, in: Org. React., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 2016.
- [184] R.D. Little, M.R. Masjedizadeh, O. Wallquist, J.I. Mcloughlin, *The Intramolecular Michael Reaction*, in: Org. React., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 1995.
- [185] M.J. Climent, A. Corma, S. Iborra, A. Velty, *Designing the adequate base solid catalyst with Lewis or Bronsted basic sites or with acid–base pairs*. J. Mol. Catal. A
-

- Chem. 182–183 (2002) 327–342.
- [186] C.F. Nising, S. Bräse, *The oxa-Michael reaction: from recent developments to applications in natural product synthesis*. Chem. Soc. Rev. 37 (2008) 1218–28.
- [187] C. Carvalho, *Preparação de sólidos baseados em sílica mesoporosa e metaloporfirinas de Sn(IV) e Al(III) para processos catalíticos heterogêneos de redução e esterificação*. Dissertação de Mestrado. Departamento de Química, Universidade Federal do Paraná, 2016.
- [188] K.A.D.F. Castro, M.M.Q. Simoes, M.G.P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, F. Wypych, S. Nakagaki, *Glycol metalloporphyrin derivatives in solution or immobilized on LDH and silica: synthesis, characterization and catalytic features in oxidation reactions*. Catal. Sci. Technol. 4 (2014) 129–141.
- [189] N. Bizaia, E.H. de Faria, G.P. Ricci, P.S. Calefi, E.J. Nassar, K.A.D.F. Castro, S. Nakagaki, K.J. Ciuffi, R. Trujillano, M.A. Vicente, A. Gil, S.A. Korili, *Porphyrin–Kaolinite as Efficient Catalyst for Oxidation Reactions*. ACS Appl. Mater. Interfaces. 1 (2009) 2667–2678.
- [190] A.T. Papacídero, L.A. Rocha, B.L. Caetano, E. Molina, H.C. Sacco, E.J. Nassar, Y. Martinelli, C. Mello, S. Nakagaki, K.J. Ciuffi, *Preparation and characterization of spherical silica–porphyrin catalysts obtained by the sol–gel methodology*. Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp. 275 (2006) 27–35.
- [191] K.A.D.F. Castro, M. Halma, G.S. Machado, G.P. Ricci, G.M. Ucoski, K.J. Ciuffi, S. Nakagaki, *Preparation of catalysts based on iron(III) porphyrins heterogenized on silica obtained by the Sol-Gel process for hydroxylation and epoxidation reactions*. J. Braz. Chem. Soc. 21 (2010) 1329–1340.
- [192] J.S. Lindsey, I.C. Schreiman, H.C. Hsu, P.C. Kearney, A.M. Marguerettaz, *Rothemund and Adler-Longo reactions revisited: synthesis of tetraphenylporphyrins under equilibrium conditions*. J. Org. Chem. 52 (1987) 827–836.
- [193] A.D. Adler, F.R. Longo, W. Shergalis, *Mechanistic investigations of porphyrin syntheses. I. preliminary studies on ms-tetraphenylporphin*. J. Am. Chem. Soc. 86 (1964) 3145–3149.
- [194] A.M. d'A R. Gonsalves, J.M.T.B. Varejão, M.M. Pereira, *Some new aspects related to the synthesis of meso-substituted porphyrins*. J. Heterocycl. Chem. 28 (1991) 635–640.
- [195] H. Kobayashi, T. Higuchi, Y. Kaizu, H. Osada, M. Aoki, *Electronic spectra of tetraphenylporphinatoiron(III) methoxide*. Bull. Chem. Soc. Jpn. 48 (1975) 3137–3141.
- [196] W. Zheng, N. Shan, L. Yu, X. Wang, *UV–visible, fluorescence and EPR properties of porphyrins and metalloporphyrins*. Dye. Pigment. 77 (2008) 153–157.
-

- [197] A.R. Trifoi, P.Ş. Agachi, T. Pap, *Glycerol acetals and ketals as possible diesel additives. A review of their synthesis protocols*. *Renew. Sustain. Energy Rev.* 62 (2016) 804–814.
- [198] K. Shimizu, E. Hayashi, T. Hatamachi, T. Kodama, Y. Kitayama, *SO₃H-functionalized silica for acetalization of carbonyl compounds with methanol and tetrahydropyranylation of alcohols*. *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 5135–5138.
- [199] I. Rodriguez, M. Climent, S. Iborra, V. Fornés, A. Corma, *Use of delaminated zeolites (ITQ-2) and mesoporous molecular sieves in the production of fine chemicals: Preparation of dimethylacetals and tetrahydropyranylation of alcohols and phenols*. *J. Catal.* 192 (2000) 441–447.
- [200] N.M. Leonard, M.C. Oswald, D.A. Freiberg, B.A. Nattier, R.C. Smith, R.S. Moahn, *A simple and versatile method for the synthesis of acetals from aldehydes and ketones using bismuth triflate*. *J. Org. Chem.* 67 (2002) 5202–5207.
- [201] K.A.D.F. Castro, F.H.C. de Lima, M.M.Q. Simões, M.G.P.M.S. Neves, F.A.A. Paz, R.F. Mendes, S. Nakagaki, J.A.S. Cavaleiro, *Synthesis, characterization and catalytic activity under homogeneous conditions of ethylene glycol substituted porphyrin manganese(III) complexes*. *Inorg. Chim. Acta.* 455 (2017) 575–583.
- [202] S. Roy, C.B. George, M.A. Ratner, *Catalysis by a zinc-porphyrin-based metal–organic framework: From theory to computational design*. *J. Phys. Chem. C.* 116 (2012) 23494–23502.
- [203] S. Takaishi, E.J. DeMarco, M.J. Pellin, O.K. Farha, J.T. Hupp, *Solvent-assisted linker exchange (SALE) and post-assembly metallation in porphyrinic metal–organic framework materials*. *Chem. Sci.* 4 (2013) 1509.
- [204] R.G. Pearson, *Hard and soft acids and bases*. *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 3533–3539.
- [205] K.P. Kepp, *A quantitative scale of oxophilicity and thiophilicity*. *Inorg. Chem.* 55 (2016) 9461–9470.
- [206] B. Cordero, V. Gómez, A.E. Platero-Prats, M. Revés, J. Echeverría, E. Cremades, F. Barragán, S. Alvarez, *Covalent radii revisited*. *Dalton Trans.* (2008) 2832–2838.
- [207] D.F. Shriver, P.W. Atkins, *Inorganic Chemistry*, 3rd ed., Oxford University Press, Oxford, 1999.
- [208] H. Lan, X. Zhou, H. Ji, *Remarkable differences between benzaldehyde and isobutyraldehyde as coreductant in the performance toward the iron(III) porphyrins-catalyzed aerobic Baeyer–Villiger oxidation of cyclohexanone, kinetic and mechanistic features*. *Tetrahedron.* 69 (2013) 4241–4246.
- [209] S. Chen, X. Zhou, Y. Li, R. Luo, H. Ji, *Biomimetic Baeyer–Villiger oxidation of ketones with SnO₂ as cocatalyst, features in activating carbonyl group of*
-

- substrates. Chem. Eng. J. 241 (2014) 138–144.
- [210] D.R. Lide, *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. (2003).
- [211] M.G. Evans, M. Polanyi, *Some applications of the transition state method to the calculation of reaction velocities, especially in solution*. Trans. Faraday Soc. 31 (1935) 875.
- [212] H. Eyring, *The Activated complex in chemical reactions*. J. Chem. Phys. 3 (1934) 107–115.
- [213] F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry - Part A: Structure and Mechanisms*, 4th ed., Kluwer Academic, Plenum Publishers, New York, 2000.
- [214] A.E. Stearn, H.P. Johnston, C.R. Clark, *The Significance of activation entropy in catalytic mechanisms*. 7 (1939) 970–971.
- [215] A.F. Olea, J.K. Thomas, *Rate constants for reactions in viscous media: Correlation between the viscosity of the solvent and the rate constant of the diffusion-controlled reactions*. J. Am. Chem. Soc. 110 (1988) 4494–4502.
-

Anexos

Relação das disciplinas cursadas pelo aluno

Realização de estágio sanduíche entre agosto de 2014 e julho de 2015 no Instituto de Tecnologia Química, Universidade Politécnica de Valência (ITQ-UPV), na cidade de Valência, Espanha. Orientação do prof. Dr. Avelino Corma e colaborações com prof. Dra. Sara Iborra e Dr. Urbano Díaz. Os 36 créditos relacionados às disciplinas cursadas entre o mestrado e o doutorado foram cumpridos e estão descritos na Tabela 25.

Tabela 25. Disciplinas cursadas pelo aluno durante os cursos de Mestrado e Doutorado.

<i>Código</i>	<i>Disciplina</i>	<i>Créditos</i>	<i>Conceito</i>
<i>Disciplinas cursadas durante o mestrado</i>			
CQ 716	Química Inorgânica Avançada	4	A
CQ 830	Métodos Espectroscópicos I	4	B
CQ 792	Seminários A	1	A
CQ 793	Seminários B	1	A
CQ 781	Prática de Docência em Química	1	A
CQ 736	Tópicos Especiais em Química II – Introdução ao Estudo da Catálise	4	A
CQ 736	Tópicos Especiais em Química II – Tópicos em Colóides e Química de Superfícies	4	A
<i>Total de Créditos (Mestrado)</i>		19	
<i>Disciplinas cursadas durante o doutorado</i>			
CQ 480	Química Orgânica Avançada	4	A
CQ 736	Tópicos Especiais em Química II – Catálise e Cinética	4	A
CQ 724	Química Bioinorgânica e Medicinal	4	A
CQ 794	Seminários C	1	A
CQ 795	Seminários D	1	A
CQ 781	Prática de Docência em Química	1	A
CQ 736	Tópicos Especiais em Química II – Nanoquímica e Nanomateriais	4	A
<i>Total de Créditos (Doutorado)</i>		19	

Produção científica durante o período do doutorado

1. S. Nakagaki, G.K.B. Ferreira, A. Marçal, K.J. Ciuffi. "Metalloporphyrins immobilized on silica and modified silica as catalysts in heterogeneous processes". *Curr. Org. Synth.* 11 (2014) 67-88.
2. G.K.B. Ferreira, K.A.D.F. Castro, G.S. Machado, R.R. Ribeiro, K.J. Ciuffi, G.P. Ricci, J.A. Marques, S. Nakagaki. "Manganese porphyrin in solution and heterogenized in different materials mediates oxidation of hydrocarbons by iodosylbenzene". *J. Mol. Catal. A: Chem.* 378 (2013) 263-272.
3. S. Nakagaki, G.K.B. Ferreira, G.M. Ucoski, K.A.D.F. Castro. "Chemical reactions catalyzed by metalloporphyrin-based metal-organic frameworks". *Molecules* 18 (2013) 7279-7308.

Participação em eventos e organização

1. Participação no XVIII Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry (XVIII BMIC) – Apresentação de painel. São Pedro, SP, Brasil – setembro de 2016.
 2. Participação no Trainer Leadership Institute of American Chemical Society (ACS TLI) – treinamento e capacitação. Cidade do Panamá, Panamá – novembro de 2016.
 3. Organização de Workshop ACS BOOST PR – Building Opportunities Out Of Science – Habilidades para Jovens Cientistas no Paraná. Centro de Estudos do Mar da Universidade Federal do Paraná, Pontal do Paraná (CEM UFPR) e Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa (UEPG) – abril de 2017.
-